

Vacunaciones en el niño

DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA

Manual Adaptado para los profesionales Sanitarios de Andalucía

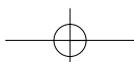
Javier de Arístegui

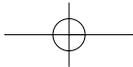


JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

2006





DATOS CATALOGRAFICOS

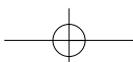
Advertencia. Los autores han actualizado, a la fecha de edición de este libro, los datos, recomendaciones y esquemas vacunales vigentes en ese momento. Debe advertirse a los lectores que dada la rápida evolución de la temática y las modificaciones que, con relativa frecuencia, se producen en el ámbito de la vacunología, es recomendable contrastar la información actualizándola al día de la consulta. Los autores no se responsabilizan de posibles erratas existentes en el libro y que hayan podido pasar desapercibidas.

Advertencia para la presente edición. Edición revisada y ampliada por la Dirección General del Salud Pública y Participación de La Consejería de Salud.

Edita: Junta de Andalucía, Consejería de Salud.

Impresión y Maquetación: Egea Impresores, S. L.
Parque Sevilla Industrial
Parsi, IV, Nave 6, 41016 SEVILLA

Depósito legal: SE-879-06



Índice temático

Prólogo	9
Autores	13
Acrónimos y Siglas	17
Parte 1. Consideraciones generales sobre las vacunaciones	21
1.1. Glosario	23
1.2. Hitos históricos en vacunología	32
1.3. Fundamentos inmunológicos de las vacunas	35
1.4. Clasificación de las vacunas	46
1.5. Conservación y manipulación de las vacunas	59
1.6. Técnicas de administración vacunal	77
1.7. Intervalos de administración de vacunas entre sí y entre vacunas y otros productos inmunobiológicos	93
1.8. Intercambiabilidad, compatibilidad y simultaneidad de las vacunas	98
1.9. Seguridad, precauciones y contraindicaciones de las vacunas	110
1.10. Controversias de interés sobre la seguridad de las vacunas	128
1.11. Farmacovigilancia vacunal	144
1.12. Notificación de enfermedades vacunables	157
1.13. Registros vacunales	165
1.14. Eficacia, efectividad y eficiencia de las vacunas	181
1.15. Hablando con los padres sobre la vacunación de sus hijos	197
1.16. Ensayos clínicos con vacunas en pediatría	216
Parte 2. Calendarios vacunales. Características y recomendaciones	229
2.1. Criterios de inclusión de las vacunas en el calendario vacunal	231
2.2. Calendarios vacunales recomendados en la infancia	242
2.2.1. España (CCAA)	244
2.2.2. Unión Europea	260

2.2.3. EE.UU., Canadá	262
2.2.4. Otros países (OMS-OPS)	263
2.3. Calendario vacunal recomendado en adolescentes	272
2.4. Calendario vacunal recomendado en adultos	281
Parte 3. Vacunas disponibles	291
3.1. Carbunco	293
3.2. Cólera	302
3.3. Difteria, Tétanos, Tos ferina (DTP)	316
3.4. Encefalitis centroeuropea por garrapatas	356
3.5. Encefalitis japonesa	365
3.6. Enfermedad de Lyme	375
3.7. Fiebre amarilla	385
3.8. Fiebre tifoidea	401
3.9. Gripe	413
3.10. <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)	435
3.11. Hepatitis A	450
3.12. Hepatitis B	464
3.13. Meningococo	483
3.14. Neumococo	511
3.15. Peste	537
3.16. Poliomielitis	547
3.17. Rabia	578
3.18. Sarampión, Rubéola, Parotiditis (Triple vírica)	608
3.19. Tuberculosis (BCG)	634
3.20. Varicela	654
3.21. Viruela	677
Parte 4. Vacunas en investigación y desarrollo	689
4.1. Vacunas del futuro. Generalidades	691
4.2. Citomegalovirus (CMV)	699
4.3. Estreptococo grupo B (<i>Streptococcus agalactiae</i>)	711
4.4. <i>Helicobacter pylori</i>	727
4.5. HIV	736
4.6. Papilomavirus	743
4.7. Paludismo	747
4.8. Rotavirus	761
4.9. Virus respiratorio sincitial (VRS)	775
Parte 5. Recomendaciones vacunales en situaciones especiales	787
5.1. Vacunaciones en situaciones desatendidas	789
5.1.1. Oportunidades perdidas de vacunación	791
5.1.2. Estrategias para incrementar la cobertura vacunal	797
5.1.3. Niños no vacunados	808

5.1.4.	Calendarios incompletos	810
5.1.5.	Consulta pediátrica y vacunación de familiares	818
5.1.6.	Vacunaciones en guarderías y escuelas	823
5.1.7.	Vacunaciones en el ámbito hospitalario	826
5.1.8.	Vacunaciones en niños inmigrantes y adoptados internacionalmente ..	829
5.1.9.	Vacunaciones en el personal sanitario que atiende a niños	834
5.1.10.	Vacunaciones en colectivos de difícil accesibilidad a los programas de vacunación	843
5.2.	Vacunaciones en situaciones de especial riesgo	847
5.2.1.	Vacunaciones en niños alérgicos	849
5.2.2.	Embarazo y lactancia materna	855
5.2.3.	Pretérminos y bajo peso	870
5.2.4.	Niños con enfermedades crónicas	880
5.2.5.	Niños con hemofilia y otras diátesis hemorrágicas	883
5.2.6.	Niños con enfermedades neurológicas	885
5.2.7.	Niños con Síndrome de Down	887
5.2.8.	Inmunodeficiencias e inmunodepresión	890
5.2.9.	Vacunas y profilaxis post-exposición	913
5.2.10.	Viajes y vacunaciones	923
5.2.11.	Bioterrorismo y vacunas	937
Parte 6.	Urgencias en la práctica vacunal	955
6.1.	Anafilaxia y parada cardiorrespiratoria	957
6.2.	Excipientes potencialmente alérgicos utilizados en vacunas: proteínas de huevo, antibióticos, timerosal, látex	973
Parte 7.	Inmunoterapia pasiva	981
7.1.	Preparados y características. Indicaciones	983
Parte 8.	Vacunología en la Web (e-vacunas)	1011
8.1.	Introducción	1013
8.2.	Criterios de calidad	1015
8.3.	Webs de vacunas	1017
8.4.	Revistas electrónicas	1026
8.5.	Guías-manuales de vacunas en Internet	1034
8.6.	Buscadores y bases de datos biomédicas	1038
8.7.	Instituciones	1041
8.8.	Sociedades científicas	1043
8.9.	Industria farmacéutica	1044
8.10.	Grupos críticos con la vacunación	1045
Anexos	1049	
Anexo 1.	Vacunas que en su composición contienen antibióticos	1051
Anexo 2.	Vacunas que en su composición contienen proteínas de huevo	1053

Índice

Anexo 3. Directorio de Laboratorios suministradores de vacunas en España	1054
Anexo 4. Directorio de las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas en España	1056
Anexo 5. Directorio de Centros de Farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas en España	1059
Anexo 6. Directorio de Centros de Vacunación de las Comunidades Autónomas en España	1067
Anexo 7. La vacunación en Andalucía.	1075
Bibliografía general de inmunizaciones	1099
Índice alfabético	1101

Prólogo

En los comienzos del siglo XXI ve la luz este libro *Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica* cuyos autores conceden a la Presidenta de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) el honor de prologarlo.

Es de todos conocido el importante papel que han desempeñado las vacunas en el pasado, constituyendo la medida sanitaria de mayor impacto sobre la salud pública, tras la potabilización de las aguas. Si el pasado de las vacunaciones ha sido brillante lo es más el presente, ya que disponemos en la actualidad de un gran número de vacunas cada vez más potentes, eficaces y seguras, cuyo beneficio innegable en la población infantil ha quedado patente en los últimos años con la erradicación-eliminación de enfermedades de elevada morbimortalidad como la viruela y la poliomielitis, y ya muy próximos a la eliminación de otras importantes patologías frecuentes en nuestro medio hace tan solo unos pocos lustros (sarampión, difteria, tétanos neonatal, rubéola congénita, etcétera).

También se observa con optimismo el futuro de las vacunas. La existencia de nuevas enfermedades prevenibles por vacunas, el desarrollo de una tecnología muy sofisticada para la elaboración de las mismas y la supervivencia cada vez mayor de la población susceptible de ser vacunada, hace previsible que se sigan utilizando con profusión los productos vacunales que con toda seguridad llegarán a nuestras manos en este nuevo siglo.

Es por todo ello del máximo interés para todos los profesionales sanitarios, y muy especialmente para los pediatras, disponer de información científica, veraz, actualizada y seleccionada sobre un tema tan amplio, complejo y en evolución continua como es el de las vacunas. El libro que tengo la satisfacción de prologar, es un excelente trabajo que reúne todas estas cualidades. Ha sido escrito por un amplio y multidisciplinar grupo de profesionales, la mayoría de ellos pediatras miembros de la SEIP y todos, en su conjunto, conocedores del mundo de las vacunas, que desde sus puestos de trabajo, bien desde el consultorio, desde el laboratorio, los servicios de medicina preventiva, o desde los puestos de responsabilidad en áreas de docencia, de la Administración o de la Salud Pública aportan una visión de conjunto amplia, original, diversa, enriquecedora y muy actualizada de las vacunaciones.

La cohesión, unidad y rigor científico de esta obra está garantizada al contar en el Comité Editorial con pediatras dedicados desde hace muchos años a la infectología pediátrica y por vocación al mundo de la vacunología, personas que son indiscutiblemente voces de gran autoridad personal y profesional que pueden hablar de vacunas pediátricas en nuestro país.

El libro está dividido en ocho apartados. En el primero de ellos, bajo el epígrafe «*Consideraciones Generales sobre las vacunaciones*» se resumen conceptos básicos e información general y práctica sobre vacunas, relativos a la conservación, técnicas de administración, seguridad, precauciones y contraindicaciones, registros sobre vacunas e información a padres. Son capítulos de orientación práctica e imprescindibles de conocer para la aplicación rutinaria de las vacunas.

El segundo apartado recoge «*Recomendaciones sobre los calendarios vacunales españoles, europeos, americanos y de otros países, para su aplicación en niños, adolescentes y adultos*».

La parte tercera está dedicada a las 21 «*vacunas actualmente disponibles*» comercialmente en la que el lector puede encontrar todo lo referente a las características e indicaciones de las mismas.

El cuarto apartado es un interesante capítulo sobre las «*Nuevas vacunas en investigación y desarrollo*» que estarán disponibles en un futuro no muy lejano.

La parte quinta dedicada a «*Recomendaciones vacunales en situaciones especiales*», de primordial importancia ya que ayudará al profesional en las numerosas ocasiones en que la clínica se enfrenta a estas circunstancias particulares de vacunación.

El sexto apartado del libro se dedica a «*Urgencias en la práctica vacunal*» y es un capítulo imprescindible de conocer siempre que exista activo un programa de vacunación.

El capítulo séptimo revisa los «*Preparados, características e indicaciones de la inmunoterapia pasiva*», tema íntimamente relacionado con la práctica preventiva y complemento a veces imprescindible de la práctica vacunal.

El capítulo octavo «*Vacunología en la Web*» de carácter novedoso y de imprescindible actualidad, facilita toda aquella información que permite manejar a los usuarios interesados en vacunas las herramientas que las nuevas tecnologías de la información ponen en nuestras manos.

Por último, el capítulo de Anexos con directorios de gran utilidad práctica en relación con las vacunas, así como tablas prácticas y bibliografía recomendada.

Finalmente, en nombre mío y de los pediatras a los que represento, quiero agradecer a Javier Arístegui, verdadero impulsor de esta obra, el poner al alcance de todos un magnífico libro y felicitarle por casi toda una vida profesional dedicada a la infectología pediátrica y muy especialmente a las vacunología infantil.

Auguro para este libro Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica una excelente acogida entre los profesionales sanitarios dedicados a la vacunología y todo el éxito que él y sus autores se merecen.

Teresa Hernández-Sampelayo
Presidenta de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Prólogo para la edición de Andalucía

El proceso de vacunación constituye uno de los ejes clave e imprescindibles de toda política de salud pública en tanto supone una vía eficaz de eliminación de enfermedades, muchas de ellas con importantes y graves consecuencias para la salud.

En este sentido, Andalucía apostó decididamente por desarrollar este aspecto preventivo a través de la puesta en marcha de un completo programa de vacunaciones, hoy ya fuertemente consolidado. Desde 1995, cuenta además con la Comisión Asesora sobre vacunaciones y enfermedades vacunables de Andalucía, en la que participan destacados profesionales pertenecientes a los distintos ámbitos relacionados con esta disciplina. Dicha comisión considera primordial la actualización periódica del Manual de Vacunas con el fin de dar respuesta a las demandas de los profesionales de la salud que son, en definitiva, los verdaderos artífices de las elevadas coberturas de vacunación alcanzadas en Andalucía.

Tengo la satisfacción de prologar la edición andaluza del libro Vacunaciones en el Niño, una iniciativa dirigida a esta necesaria actualización y que se ha desarrollado en el marco de cooperación que la Consejería de Salud mantiene con las asociaciones y sociedades científicas para la mejora de la salud a partir de la medicina basada en la evidencia.

Quiero mencionar especialmente que este trabajo procede y surge de la adaptación del riguroso manual dirigido por el Profesor Dr. Arístegui que actualiza exhaustivamente los conocimientos en el campo de la vacunología. En la misma línea, esta edición andaluza ofrece información valiosa y actualizada en este campo, lo que sin duda va a contribuir a mejorar la atención en el ámbito de las vacunaciones que se presta desde el Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Por todo ello, quiero agradecer la fructífera labor desarrollada por el equipo de profesionales que ha participado en la confección de esta publicación, que constituirá un instrumento útil y un paso más hacia la mejora de las vacunaciones y, en última instancia, de la salud de la población andaluza.

María Jesús Montero
Consejera de Salud

Autores

Comité Editorial: Javier Arístegui Fernández
José María Corretger Rauet
Fernando Moraga Llop
Jesús Ruiz Contreras

Alcamí Pertejo, José
Unidad de Inmunopatología del SIDA. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid.

Álvarez Pasquín, María José
Médico de Familia. EAP Santa Hortensia Área 2 Madrid. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMfyc)

Arístegui Fernández, Javier
Jefe Clínico de Infectología Pediátrica del Hospital de Basurto. Profesor Titular de Pediatría de la Universidad del País Vasco. Bilbao.

Baraibar Castelló, Romà
Pediatra. Director Médico del Institut Universitari Dexeus. Barcelona

Bayas Rodríguez, José María
Jefe de Servicio de Medicina Preventiva. UASP. Hospital Clínic de Barcelona.
Profesor Asociado, Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

Bernal González, Pedro José
Técnico Responsable de Programas Vacunales. Consejería de Sanidad y Consumo.
Región de Murcia

Bosch Hugas, Joan
Pediatra. Quality Medical Service (QMS). Barcelona

Bruguera Cortada, Miquel
Servicio de Hepatología. ICMD. Hospital Clínic. Barcelona.
Profesor Titular de Medicina. Universidad de Barcelona

Calbo Torrecillas, Francisco
Jefe del Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Carlos Haya. Málaga
Catedrático de Microbiología de la Universidad de Málaga.

Campins Martí, Magda
Médico Adjunto del Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital de Vall d'Hebrón. Barcelona. Profesora Asociada de Medicina Preventiva. Universidad Autónoma de Barcelona

Carrasco Garrido, Pilar

Unidad de Docencia e Investigación en Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

Corretger Rauet, José María

Pediatra. Ex-Jefe de Servicio de Especialidades. Unidad de Infectología Pediátrica. Unidad Integrada de Pediatría Hospital Clinic -Sant Joan de Déu. Barcelona.

Diez Domingo, Javier

Pediatra. Centro Salud de Nazaret. Valencia

Domínguez García, Ángela

Jefe de Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Departamento de Sanidad. Generalitat de Catalunya. Barcelona

Farjas Abadía, Pilar

Directora Ejecutiva de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. España

Fontán Casariego, Gumersindo

Jefe de la Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Fumadó Pérez, María Victoria

Médico Pediatra Adjunto. Unidad de Patología Importada. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

García Rojas, Amós

Jefe de Sección de Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública del Gobierno de Canarias

García de Lomas Barrionuevo, Juan

Jefe del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario. Catedrático de Microbiología de la Facultad de Medicina. Valencia

García Martín, Francisco Jesús

Médico Adjunto de Infectología Pediátrica e Inmunología Clínica. Hospital Carlos Haya. Málaga

García Sicilia, José

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil La Paz. Universidad Autónoma de Madrid

Gil De Miguel, Ángel

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

González Hachero, José

Coordinador del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Catedrático de Pediatría de la Universidad de Sevilla

Hernández Merino, Ángel

Pediatra de Atención Primaria. Alcorcón. Madrid.

Hernández-Sampelayo Matos, Teresa

Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid. Departamento de Pediatría. Profesora Asociada de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid.

Hidalgo Vicario, María Inés

Pediatra. Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid

Marès Bermúdez, Josep

Pediatra. Instituto Pediátrico Marès-Riera. Blanes (Girona)

Mayer Pujadas, Miguel Ángel

Médico de Familia. Grupo de Expertos de Enfermedades Infecciosas PAPPSEMfyc. Grupo de Vacunas Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria.

Méndez Díaz, Manuel

Técnico superior del Programa de Vacunaciones de la Región de Murcia

Moraga Llop, Fernando

Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad Autónoma. Barcelona.

Moreno Pérez, David

Médico Adjunto de la Unidad de Infectología Pediátrica e Inmunología Clínica. Hospital Carlos Haya. Málaga

Muñiz Saitua, Jaime

Epidemiólogo. Subdirector de Coordinación Hospitalaria y Especializada. Dirección Territorial de Vizcaya. Departamento de Sanidad. País Vasco

Navarro Alonso, José Antonio

Jefe del Servicio de Prevención y Protección de Salud. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Murcia

Navas Alcalá, Encarna

Jefe de Sección de Seguimiento y Evaluación de Programas de Salud. Departamento de Sanidad. Generalitat de Catalunya. Barcelona

Omeñaca Terés, Félix

Jefe de Sección del Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Infantil La Paz. Universidad Autónoma Madrid

Pérez-Quintero, José Ángel

Profesor Asociado de Pediatría. Centro de Salud «El Cachorro». Sevilla

Roca Martínez, Joan

Médico Adjunto de Pediatría. Unidad de Infectología Pediátrica. Unidad Integrada de Pediatría Hospital Clínic Sant Joan de Déu. Barcelona

Rodrigo Gonzalo de Liria, Carlos

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Profesor Titular de Pediatría. Universidad Autónoma de Barcelona.

Ruiz Contreras, Jesús

Jefe de la Sección de Lactantes. Hospital 12 de Octubre. Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Autónoma. Madrid.

Salleras Sanmartí, Lluís

Director General de Salud Pública. Departamento de Sanidad. Generalitat de Catalunya, Barcelona. Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Barcelona.

Van Esso Arbolave, Diego

Pediatra. Centro de Atención Primaria Pare Claret. Instituto Catalán de la Salud. Barcelona

Varea Calderón, Vicente

Jefe de Sección de Gastroenterología y Nutrición pediátricas. Profesor Asociado. Unidad Integrada de Pediatría Hospital Clínic Sant Joan de Déu. Barcelona

Vidal Tort, Josep

Servicio de Microbiología. Hospital Clínic de Barcelona. Profesor Titular de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

Zubizarreta Alberti, Raquel

Jefe de Sección de Enfermedades Inmunoprevenibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Xunta de Galicia

Autores de la Edición para Andalucía

Gallardo García, Virtudes.

Epidemióloga. Servicio de Epidemiología y Salud laboral. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

García Rodríguez, Fermín.

Pediatra. Servicio de promoción de la salud. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

Guillén Enríquez, Javier.

Epidemiólogo. Servicio de Epidemiología y Salud laboral. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

Acrónimos y siglas

AAFP:	«American Academy of Family Physicians», (EE.UU.)
AAP:	«American Academy of Pediatrics»
AEP:	Asociación Española de Pediatría
AEV:	Asociación Española de Vacunología
ACIP:	«Advisory Committee on Immunization Practices» (EE.UU.)
AGEMED:	Agencia Española del Medicamento
AGG:	Aglutinógenos.
Anti-HBc:	Anticuerpo frente al antígeno «core» del virus Hepatitis B.
Anti-HBe:	Anticuerpo frente al antígeno «e» del virus Hepatitis B.
Anti-HBs:	Anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus Hepatitis B
BCG:	Bacilo de Calmette-Guérin
BOE:	Boletín Oficial del Estado
CAV:	Comité Asesor de Vacunas
CC.AA.:	Comunidades Autónomas
CDC:	«Centers for Disease Control and Prevention» (EE.UU.)
CH50:	Capacidad hemolítica total del complemento
CIE:	Clasificación internacional de enfermedades
CISNS:	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMH:	Complejo mayor de histocompatibilidad
CMV:	Citomegalovirus.
CPA:	Célula presentadora de antígeno
csp:	Cantidad suficiente para
D:	Vacuna de difteria tipo infantil
d:	Vacuna de difteria tipo adulto
DCI:	Denominación común internacional
DICT:	Dosis infectiva en tejido tisular
DNA:	Ácido desoxirribonucleico
DOE:	Denominación oficial española
DT:	Vacuna difteria-tétanos tipo infantil
DTP:	Vacuna difteria-tétanos-pertusis (tos ferina)

dTpa:	Vacuna difteria-tétanos-pertusis acelular tipo adulto
DTPa:	Vacuna difteria-tétanos y pertusis acelular tipo infantil
DTPe:	Vacuna difteria-tétanos y pertusis de pared entera o de célula completa
EICHC:	Enfermedad injerto contra huésped crónica
EDO:	Enfermedades de Declaración Obligatoria
EEB:	Encefalopatía espongiiforme bovina.
ELISA:	Enzimoimmunoanálisis (EIA)
EE.UU.:	Estados Unidos de América
EMEA:	«European Agency for the Evaluation of Medical Products»
EPA:	«Environmental Protection Agency» (EE.UU.)
EPCP:	Enfermedad pulmonar crónica del prematuro
FDA:	«Food and Drug Administration» (EE.UU.)
FEDRA:	Farmacovigilancia española, datos de reacciones adversas
FHA:	Hemaglutinina filamentosa.
Gammaglobulina SD:	Gammaglobulina obtenida por tratamiento solvente-detergente
GAVI:	«Global Alliance of Vaccines and Immunization»
GMT:	Título medio geométrico.
HA:	Vacuna de la hepatitis A
HB:	Vacuna de la hepatitis B
HBcAg:	Antígeno «core» del virus Hepatitis B
HBsAg:	Antígeno «e» del virus Hepatitis B
HBsAg:	Antígeno de «superficie» del virus Hepatitis B
Hib:	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HIV:	Virus de la inmunodeficiencia humana
IDP:	Inmunodeficiencias primarias
IFD:	Inmunofluorescencia directa
Ig:	Inmunoglobulina
IgA:	Inmunoglobulina A
IgE:	Inmunoglobulina E
IgG:	Inmunoglobulina G
IgM:	Inmunoglobulina M
IGHB:	Inmunoglobulina hiperinmune humana frente a hepatitis B
IGIM:	Inmunoglobulina polivalente humana intramuscular
IGIV:	Inmunoglobulina humana intravenosa
IGR:	Inmunoglobulina humana antirrábica
IGT:	Inmunoglobulina antitetánica
IGVZ:	Inmunoglobulina antivariçela-zoster
IL:	Interleucina
IM:	Intramuscular
IOM:	«Institute of Medicine» (EE.UU.)
IV:	Intravenoso
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
Lf:	Unidades de floculación

LLA:	Leucemia linfoblástica aguda
MCC:	Vacuna conjugada del meningococo C
mcg:	Microgramos
mg:	Miligramos
mL:	Mililitros
m/v:	Masa/Volumen
NIAID:	«National Institute of Allergy and Infectious Diseases» (EE.UU.)
ng:	Nanogramo.
OMS:	Organización Mundial de la Salud
O.M.:	Orden Ministerial
OMP:	Proteína de membrana externa
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
ORL:	Otorrinolaringológico
P:	Vacuna antipertusis
pa:	Vacuna antipertusis acelular tipo adulto
Pa:	Vacuna antipertusis acelular tipo infantil
PAI:	Programa Ampliado de Inmunización
PBR:	Países de baja renta
PCR:	«Protein Chain Reaction» (reacción en cadena de la polimerasa)
Pe:	Vacuna antipertusis de células enteras.
PEG:	Precipitación con polietilenglicol
PFA:	Parálisis flácida aguda
PHS:	«Public Health Service» (EE.UU.)
PncCRM ₁₉₇ :	Polisacáridos capsulares de <i>S. pneumoniae</i> conjugados con una mutante atóxica de toxina diftérica
PPD:	Derivado proteico purificado
PRN:	Pertactina
PRP:	Polirribosil-ribitol-fosfato
PRP-D:	Polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide diftérico
PRP-CRM ₁₉₇ :	Polisacárido capsular de Hib conjugado con una proteína mutada no tóxica de difteria. También se representa con las siglas HbOC
PRP-T:	Polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico
PRP-OMP:	Polisacárido capsular de Hib conjugado con proteína de membrana externa de meningococo B
PTI:	Púrpura trombopénica inmune
RA:	Reacción adversa
RAI:	Riesgo anual de infección
RAV:	Reacción adversa a vacunaciones
RAM:	Reacción adversa medicamentosa
RCB:	Receptor de la célula B
RCL:	Respuesta citotóxica linfocitaria
RCT:	Receptor de la célula T
RD:	Real Decreto
RCP:	Reanimación cardiopulmonar

RNA:	Ácido ribonucleico.
SBA:	Actividad bactericida del suero
SC:	Subcutánea
SEFV:	Sistema Español de Farmacovigilancia
SEIP:	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
SIDA:	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SIM:	Sistema de Información Microbiológico
SMSL:	Síndrome de la muerte súbita del lactante
SNC:	Sistema nervioso central
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SRP:	Vacuna triple vírica: sarampión, rubéola y parotiditis
SV40:	Virus del simio 40
T:	Vacuna contra el tétanos
TAB:	Vacuna tifo-paratíficas A y B
TBE:	«Tick-Borne Encephalitis», encefalitis centroeuropea, encefalitis por garrapatas
TBC:	Tuberculosis
Td:	Vacuna contra el tétanos y difteria tipo adulto
TMP/SMX:	Trimetoprim- sulfametoxazol
TP:	Toxina pertúsica
TMO:	Trasplante de médula ósea
TPH:	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
U:	Unidades
UE:	Unión Europea
UFP:	Unidades formadoras de placa
UI:	Unidades internacionales
ufc:	Unidades formadoras de colonias
VAERS:	«Vaccine Adverse Events Reporting System» (EE.UU.)
VHA:	Virus de la hepatitis A
VHB:	Virus de la hepatitis B
VHC:	Virus de la hepatitis C
VHD:	Virus de la hepatitis Delta
ViCPS:	Vacuna parenteral con antígeno Vi de <i>S. typhi</i>
VNC7:	Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente.
VNP23:	Vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente
VO:	Vía oral
VPI:	Vacuna de poliomielitis inactivada
VPIa:	Vacuna de poliomielitis inactivada de potencia aumentada
VPO:	Vacuna de poliomielitis oral
VRS:	Virus respiratorio sincitial
VSD:	«Vaccine Safety Datalink» (EE.UU.)
VVZ:	Virus varicela-zoster

PARTE 1

Consideraciones generales sobre las vacunaciones



Glosario

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

En este capítulo se expone una breve definición de los principales términos técnicos a los que se hace referencia en el libro. La mayoría de los conceptos aquí analizados son complejos y para definirlos de forma completa se requeriría una explicación mucho más amplia; sin embargo, su objetivo es dar una noción concisa del término atendiendo a los aspectos relacionados con las vacunas y las inmunizaciones.

Adsorción: proceso por el que los átomos, moléculas o iones son captados y retenidos en la superficie de sólidos mediante unión química o física.

Adyuvante: sustancia que administrada junto a un antígeno aumenta de forma inespecífica la respuesta inmunitaria al mismo.

Agente infeccioso: microorganismo (virus, bacteria, hongo o parásito) capaz de producir una infección o enfermedad infecciosa.

Aislamiento: separación de personas o animales infectados de otros, durante el período de transmisibilidad (contagiosidad) de la enfermedad, en instalaciones bajo condiciones que eviten o limiten la transmisión directa o indirecta del agente infeccioso a los susceptibles.

Alotipo: producto proteico codificado por un gen, que puede ser reconocido como antígeno por el sistema inmune de otro miembro de la misma especie.

Amplificación genética: producción de un número anormal o artificialmente elevado de copias de un determinado gen o secuencia genética. Se puede realizar por diferentes técnicas, como por ejemplo la reacción en cadena de la polimerasa.

Anafilaxia: reacción inmune, habitualmente grave, contra un antígeno mediada por IgE, y que provoca una vasodilatación y la constricción de la musculatura lisa (reacción de hipersensibilidad de tipo I de Gell y Coombs).

Anergia: estado de falta de respuesta a un antígeno.

Anticuerpo: proteína (inmunoglobulina) producida por un organismo en respuesta a la estimulación por un antígeno, y que tiene la propiedad de unirse de forma específica al mismo.

Anticuerpos monoclonales: anticuerpos producidos por un solo clon de linfocitos B, por lo que todas las moléculas son idénticas y tienen la misma especificidad. Los de uso terapéutico son producto de hibridomas obtenidos mediante la fusión de células mielomatosas y linfocitos B, y contienen sólo anticuerpos contra un único microorganismo.

Antígeno: sustancia capaz de interactuar con el receptor de las células T o B.

Antígeno T-dependiente: antígeno que para generar anticuerpos necesita la cooperación de los linfocitos T. La mayoría de los antígenos proteicos son de este tipo.

Antígeno T-independiente: antígeno capaz de generar anticuerpos aun en ausencia de linfocitos T. Suelen ser polisacáridos. Su capacidad inmunógena en los niños menores de 18-24 meses es escasa. Por lo general no dan lugar a memoria inmunológica.

Antitoxina: solución de anticuerpos contra una toxina; es capaz de neutralizar la acción tóxica de un antígeno (los efectos de una toxina).

Avidez: alta afinidad de unos anticuerpos específicos por su antígeno, lo que puede correlacionarse con una elevada especificidad de la reacción.

«**Booster**»: ver Dosis de refuerzo.

«**Carrier**»: ver Transportador.

Caso coprimario: aquél que surge en las primeras 24 horas siguientes a la aparición de un caso dentro de un grupo de contactos directos.

Caso primario: aquél que aparece sin que exista contacto directo conocido con otro paciente.

Caso secundario: aquél que surge entre los contactos de un caso primario, habiendo pasado un período de tiempo superior a 24 horas desde la aparición de éste.

Células Th1 y Th2: subpoblaciones de las células T CD4+ caracterizadas por las citocinas que producen. Las Th1 activan macrófagos y se denominan, a veces, «células CD4 inflamatorias». Las Th2 estimulan a los linfocitos B en la producción de anticuerpos.

Cepa: conjunto de microorganismos que derivan de progenitores bien definidos, poseen una dotación genética similar y conservan ciertas características que mantienen durante varias generaciones sucesivas.

Citocinas: moléculas peptídicas producidas por células del sistema inmune que modifican el comportamiento de otras células de estirpe diferente o de sí mismas.

- Clon:** conjunto de células procedentes de una sola célula por reproducción asexual.
- Clonación:** en tecnología del DNA recombinante, manipulación de DNA para producir múltiples copias de un gen o segmentos de DNA.
- Colonización:** proceso por el que un patógeno se fija a receptores específicos de la superficie tisular y supera las defensas químicas producidas por los tejidos.
- Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH):** conjunto de genes, ubicados en el ser humano en el cromosoma 6, que codifican un grupo de glicoproteínas denominadas «antígenos mayores de histocompatibilidad». Los antígenos de histocompatibilidad de clase I presentan péptidos generados en el citoplasma de la propia célula a los linfocitos T CD8+, mientras que los de clase II presentan péptidos degradados en vesículas intracelulares a las células T CD4+. El CMH también codifica otras proteínas importantes en el procesamiento de antígenos y otras necesarias en la defensa del huésped.
- Conservante:** sustancia utilizada para prevenir la alteración de un medicamento u otro producto biológico y facilitar su conservación.
- Contacto:** cualquier persona o animal cuya relación con una fuente de infección haya sido tal que pueda contraer la infección.
- Correlato:** término que corresponde a otro en una correlación. Se utiliza para referirse a una determinación o análisis que, indirectamente, se correlaciona con eficacia vacunal.
- Delección:** alteración genética que consiste en la pérdida de una parte de un cromosoma.
- Determinante antigénico:** ver Epítopo.
- Dosis de refuerzo (o recuerdo):** dosis adicional de una vacuna con objeto de incrementar y prolongar su efecto inmune.
- Efectividad vacunal (eficacia vacunal real):** es el efecto directo de la vacuna más el efecto indirecto aportado por la inmunidad colectiva.
- Efecto adverso:** reacción indeseable que ocurre tras una vacunación. Puede estar causada por el producto vacunal o por el procedimiento de vacunación.
- Eficacia vacunal (eficacia vacunal teórica):** grado de protección contra una infección determinada conferido por la vacuna. Se expresa como porcentaje de vacunados que han adquirido una protección total contra esa infección (por ejemplo vacunas de microorganismos atenuados) o como porcentaje de disminución de susceptibilidad a la infección (por ejemplo vacunas de microorganismos inactivados).
- Eficiencia vacunal:** eficacia de una vacuna en relación con su coste.
- Enfermedad de declaración obligatoria (EDO):** notificación escrita a la autoridad sanitaria correspondiente de la existencia de un caso de una enfermedad concreta

transmisible, en tiempo y forma de acuerdo con la legislación de cada Comunidad Autónoma. Puede ser numérica, individual, con protocolo especial o urgente.

Episoma: molécula de DNA extracromosómico e independiente que proviene de una transferencia de DNA exógeno, mediante alguna de las técnicas de transferencia existentes. El DNA transferido no se inserta en el genoma huésped, pero mantiene su funcionalidad de forma independiente.

Epítipo: parte de la molécula de un antígeno que puede ser reconocida por un receptor del linfocito T o del linfocito B. Se denomina también determinante antigénico.

Estabilizante: sustancia utilizada para mantener las características físico-químicas o biológicas de un medicamento u otro producto biológico.

Fallo vacunal primario: falta de seroconversión inicial a la vacuna.

Fallo vacunal secundario: situación en la que una persona adquiere una enfermedad frente a la que había sido vacunado, después de haber tenido una seroconversión inicial

Fuente de infección: persona, animal, objeto o sustancia desde la que el agente infeccioso pasa al sujeto susceptible.

Gammaglobulina: proteína plasmática que migra a la región gamma del espectro electroforético. En esta zona migran proteínas con función de anticuerpo (inmunoglobulinas), en particular la IgG y la IgA.

Hapteno: molécula, por lo general de bajo peso molecular, que se puede unir a un anticuerpo de forma específica, pero que no es inmunogénica por sí misma. Para producir una respuesta inmune se debe unir a una molécula mayor (habitualmente una proteína) que se denomina transportador («carrier»).

Hibridoma: línea celular híbrida obtenida mediante la fusión de un linfocito B, producto de un anticuerpo determinado, con una célula de mieloma seleccionada por su capacidad de crecer en cultivo y su capacidad para sintetizar cadenas de inmunoglobulina.

Idiotipo: conjunto de idiotopos de una molécula de anticuerpo.

Idiotopo: determinante antigénico específico de la región variable de una molécula de anticuerpo.

Incidencia: número de casos nuevos de una enfermedad determinada (o de un efecto adverso o de una complicación, etcétera) que se desarrollan en una población de riesgo durante un período de tiempo. Se calcula a partir de estudios prospectivos en los que hay un seguimiento de los pacientes.

Individuo inmune: persona que posee anticuerpos protectores específicos o inmunidad celular específica como consecuencia de infección o inmunización completa anterior o de haber padecido la enfermedad.

Inmunidad: conjunto de factores humorales y celulares que protegen al organismo frente a la agresión por agentes infecciosos.

Inmunidad adquirida: inducción (inmunidad activa) o transmisión (inmunidad pasiva) de un estado de resistencia frente a un antígeno mediante la actuación directa de anticuerpos o de células específicas.

Inmunidad colectiva o de grupo o de rebaño («herd immunity»): estado de inmunidad en la población que previene la aparición de epidemias. La protección colectiva frente a un agente infeccioso comporta un menor riesgo de contraer esa infección para todo el grupo, y no sólo para los vacunados. Constituye el fundamento de los programas de vacunación, cuyo efecto protector incluye también a las personas no vacunadas.

Inmunidad de adopción: inmunidad adquirida tras el contacto con un antígeno. Es específica para ese antígeno y se genera por la selección clonal de los linfocitos específicos para ese antígeno.

Inmunidad natural: conjunto de mecanismos bioquímicos y fisicoquímicos innatos que impiden la entrada o la proliferación de agentes infecciosos en el organismo.

Inmunización: acción de conferir inmunidad mediante administración de antígenos (inmunización activa) o mediante la administración de anticuerpos específicos (inmunización pasiva).

Inmunobiológico: sustancias antigénicas (vacunas y toxoides) o productos con anticuerpos (globulinas y antitoxinas) de origen humano o animal. Se utilizan para inmunización activa o pasiva o como tratamiento.

Inmunodeficiencias: grupo heterogéneo de enfermedades, congénitas o adquiridas, en las que algún componente de la respuesta inmune está ausente o es funcionalmente defectuoso.

Las inmunodeficiencias primarias, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, las leucemias, los linfomas, las neoplasias diseminadas o tratadas con fármacos alquilantes, antimetabolitos, dosis elevadas de corticoesteroides o radioterapia ocasionan una supresión importante de la respuesta inmune que provoca una falta de respuesta adecuada a las inmunizaciones, así como un alto riesgo de complicaciones graves con ciertas vacunas constituidas por microorganismos vivos.

Inmunogenicidad: propiedad que permite a una sustancia inducir una respuesta inmunitaria detectable.

Inmunógeno: antígeno que produce una respuesta inmune. Todos los inmunógenos son antígenos, pero no todos los antígenos son inmunógenos.

Inmunoglobulinas: a) Proteínas plasmáticas con función de anticuerpo; hay cinco clases o isotipos: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD. De la IgG existen cuatro subclases (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), y de la IgA dos (IgA1, IgA2). b) Preparado farma-

céutico consistente en una solución estéril de anticuerpos, los cuales generalmente se obtienen de mezclas de plasmas de donantes; contiene un 15%-18% de proteína.

Interferencia inmunológica: perturbación de la respuesta inmune debida a algún agente externo, de índole química, física o biológica.

Isotipos: variantes de las inmunoglobulinas que están presentes en todos los miembros de una especie, como es el caso de las diferentes clases y subclases de anticuerpos.

Letalidad: ver Mortalidad. Se refiere especialmente a la proporción de muertes en una enfermedad respecto de los casos de esa enfermedad.

Linfocina: citocina producida por los linfocitos.

Memoria inmunológica: capacidad de las células del sistema inmunitario (linfocitos T y B) para reconocer un antígeno con el que estuvieron previamente en contacto y de responder de forma rápida y generalmente eficaz frente a él.

Mortalidad: número proporcional de muertes en una población y tiempo determinados.

Patogenicidad: capacidad de un microorganismo de causar enfermedad.

Patógeno: microorganismo que en circunstancia apropiadas es capaz de causar enfermedad a un huésped, al cual infecta.

Paratopo: región variable de una molécula de anticuerpo que se une específicamente con el epitopo de un antígeno determinado.

Período de incubación: intervalo de tiempo entre la exposición a un agente infeccioso y la aparición del primer signo o síntoma de la enfermedad causada por éste.

Período de transmisión o de contagio: intervalo de tiempo durante el cual el agente infeccioso puede ser transmitido, directa o indirectamente, de una persona a otra o del animal al hombre.

Población de riesgo: conjunto de personas que se considera que tienen una mayor probabilidad de contraer una enfermedad determinada, además de las que mantienen un contacto directo, en comparación con los patrones de esa enfermedad en la misma población o de la población general. Se define de acuerdo a la afiliación organizativa o comunidad de residencia.

Portador: persona o animal enfermo, convaleciente o sano que alberga el agente patógeno de una enfermedad y actúa como propagador de la misma.

Prevalencia: proporción de personas de una población que tienen una enfermedad determinada (o un efecto adverso o una complicación, etcétera); describe la situación en un momento concreto, no lo que ocurrirá en el futuro. Puede tam-

bién significar manifestaciones de un hecho durante un determinado período de tiempo; por ejemplo, «prevalencia de anticuerpos»

Primovacunación o inmunización primaria: serie de dosis de un mismo producto biológico vacunal que se ha de administrar a una persona susceptible para que consiga una inmunidad adecuada frente a la infección que se quiere prevenir.

Quimiocinas: citocinas de peso molecular pequeño, cuyo papel en la respuesta inflamatoria consiste en atraer células —predominantemente fagocíticas y linfoides— hacia el foco inflamatorio y activarlas.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): técnica que permite la amplificación enzimática in vitro de secuencias de DNA o RNA específicas utilizando dos oligonucleótidos que se unen de manera específica a cada una de las dos moléculas de DNA o RNA y acotan la región de interés en un DNA o RNA molde.

Reinmunización o revacunación: administración de un inmunógeno o vacuna que había sido administrado previamente.

Respuesta inmune primaria: aquella que se produce tras el primer contacto con un antígeno.

Respuesta inmune secundaria: aquella que se produce tras el contacto con un antígeno T-dependiente frente al que el sistema inmune ha estado en contacto previamente.

Seroconversión: producción de anticuerpos específicos frente a un microorganismo, detectables en el suero, durante el curso de una infección o en respuesta a una inmunización.

Serología: método diagnóstico de enfermedades infecciosas por medio de la detección de anticuerpos específicos de microorganismos en la sangre (suero).

Serotipo: subpoblación antigénicamente distinta de una especie de microorganismo infeccioso, que se diferencia de otras subpoblaciones por medio de pruebas serológicas. Las respuestas inmunitarias frente a un serotipo de microorganismos pueden proteger o no, según el caso, frente a otro serotipo.

Susceptible: ausencia de inmunidad frente a un agente infeccioso determinado, de forma que si llegase a entrar en contacto con él estaría expuesta a contraer la enfermedad.

Tasa de ataque: incidencia de nuevos casos de una enfermedad específica en un período de tiempo determinado, expresada en forma de proporción (p. ej. número de casos nuevos de enfermedad meningocócica por 100.000 personas en un período de tres meses).

Tasa de incidencia: proporción entre el número de casos nuevos de una enfermedad específica en un período de tiempo definido (numerador) y el número de personas de la población en la que ocurre (denominador). Se suele expresar por 1.000

ó 100.000 habitantes y año o por 1.000 ó 100.000 personas de un grupo de edad concreto y año.

Tolerancia inmunológica: reducción de la respuesta inmune frente a un antígeno determinado. Se puede inducir tolerancia ante antígenos extraños bajo ciertas condiciones de exposición al antígeno.

Toxide o anatoxina: exotoxina bacteriana modificada mediante procedimientos físicos (como el calor) o químicos (como el formol), para que pierda su toxicidad pero retenga la capacidad de estimular la producción de antitoxina. Provoca una respuesta inmune de características similares a la vacuna de microorganismos inactivados.

Transportador («carrier»): proteína a la que se pueden unir haptenos o antígenos no inmunógenos de pequeño tamaño confiriéndoles así inmunogenicidad. El transportador es reconocido por la célula T.

Vacuna: producto biológico utilizado para conseguir una inmunización activa artificial (vacunación).

Vacuna adsorbida: los antígenos están fijados (adsorbidos) a la superficie de un adyuvante (fosfato o hidróxido de aluminio), lo cual refuerza el poder inmunogénico de la vacuna ya que así se retarda la liberación del antígeno del lugar de inyección, se estimula la producción de algunas citocinas y da lugar a una respuesta más intensa de las células T.

Vacuna combinada: contiene antígenos de varios agentes infecciosos diferentes (p. ej. sarampión-rubéola-parotiditis), que se aplican en una sola administración. No debe confundirse con vacunaciones simultáneas.

Vacuna conjugada: vacuna de antígeno polisacárido al que se une (conjugua) un derivado proteico con objeto de aumentar su capacidad inmunógena; el antígeno compuesto por polisacárido y proteína pasa de ser timo-independiente a ser timo-dependiente, lo que permite que desencadene una respuesta inmune secundaria y de memoria adecuada incluso en lactantes pequeños.

Vacuna de microorganismos muertos o inactivados: se obtiene inactivando los microorganismos por procedimientos químicos o físicos. En general, induce una respuesta inmunitaria de menor intensidad y duración que la obtenida con vacunas de microorganismos vivos atenuados, y fundamentalmente de tipo humoral. Se requieren varias dosis para la primovacunación y dosis de refuerzo para mantener una concentración adecuada de anticuerpos séricos.

Vacuna de microorganismos vivos atenuados: está constituida por microorganismos que han perdido la virulencia mediante el pase seriado por diversos medios de cultivo u otros procedimientos. Induce una respuesta inmunitaria intensa y de larga duración, parecida a la originada por la infección natural; en general suele ser suficiente una dosis, excepto cuando se administran por vía oral. Induce la aparición de inmunidad humoral y celular.

- Vacuna de péptidos sintéticos (peptídica):** vacuna elaborada a partir de la síntesis exclusiva de segmentos de antígenos —péptidos lineales— considerados esenciales para desencadenar una respuesta inmunológica.
- Vacuna de vectores:** vacuna en la que se utilizan vectores vivos no patógenos que expresan, por recombinación genética, los genes que codifican antígenos proteicos de otros microorganismos frente a los que se pretende inmunizar.
- Vacuna idiotípica:** vacuna que contiene anticuerpos que reproducen determinantes antigénicos de microorganismos.
- Vacuna monocomponente:** vacuna que contiene un solo fragmento antigénico de un microorganismo (por ejemplo algunas vacunas acelulares de tos ferina).
- Vacuna monovalente:** vacuna que contiene un solo serotipo o serogrupo de un mismo microorganismo (por ejemplo vacuna antimeningocócica C).
- Vacuna multicomponente:** vacuna que contiene varios fragmentos antigénicos de un solo microorganismo (por ejemplo algunas vacunas acelulares de tos ferina).
- Vacuna polivalente:** contiene varios serotipos o serogrupos de un mismo microorganismo (por ejemplo vacuna antineumocócica).
- Vacuna recombinante:** vacuna de antígeno proteico obtenido mediante la inserción (recombinación genética) en un microorganismo (por ejemplo una levadura) o en un cultivo celular de un fragmento apropiado —habitualmente un plásmido bacteriano— que contiene el gen o segmento de DNA que codifica el antígeno deseado.
- Vacuna «resortante»:** vacuna obtenida mediante técnicas de biología molecular, recombinando cepas distintas de microorganismos de la misma o diferente especie animal, para producir una nueva cepa que reúna las características que más interesen de cada una de ellas.
- Vacunación:** procedimiento de administración de preparados vacunales.
- Vacunaciones simultáneas:** aquellas que se aplican al mismo tiempo.
- Vacunaciones sistemáticas:** aquellas que se aplican a la totalidad de la población y que forman parte de los calendarios vacunales de una comunidad.
- Vector:** vehículo o agente de transmisión. Se aplica a moléculas de DNA que se replican y sirven para transferir fragmentos de DNA entre células (por ejemplo plásmidos).

Hitos en la historia de la vacunología

Javier de Aristegui Fernández
Jaime Muñiz Saitua

Se expone a continuación en la **Tabla 1** las fechas más relevantes en el área de las vacunaciones en humanos a partir del año 1796 en el que Jenner, el día 14 de mayo inyectó por primera vez una vacuna. Todos los antecedentes conocidos están ligados a esta misma enfermedad desde los primeros escritos chinos del siglo XI en el que se describe la inoculación antivariólica a partir de enfermos de viruela, hasta la primera variolización conocida en Europa en 1721, cuando Lady Mary Wortley la introdujo en Gran Bretaña y a partir de ahí al resto del continente europeo. A partir de entonces también y hasta 1885 todo la historia de la vacunación aparece ligada a la viruela. En aras de una más rápida visualización, se ha reducido al mínimo posible el texto contenido en la tabla con el consiguiente grado de imprecisión en alguno de los hitos o nombre de los autores o responsables de los mismos. Algunas veces las fechas aportadas pueden diferir entre los diferentes trabajos consultados, dado que puede figurar la fecha correspondiente a diferentes momentos en la fase del desarrollo de la investigación (por ejemplo la de realización del experimento, la publicación de resultados, el registro de una vacuna etcétera).

Tabla 1. Hitos históricos en la vacunología

Vacuna / Hito	Año	Autor / Organismo / País
Poliomielitis, descripción de la enfermedad	1789	Underwood
Viruela, primera inoculación vacunal en humanos	1796	Jenner
Vacunación en España contra la viruela	1800	Pigillem
Expedición de la vacuna al nuevo mundo	1803	Balmis
Chicken cholera, primera vacuna viva atenuada bacteriana	1870	Pasteur
Instituto Nacional de Vacuna	1871	Real Decreto
Viruela vacuna, implantación	1874	Ley Alemana de vacunación
Rabia, primera vacuna virus vivos atenuados	1884	Pasteur
Vacunación anticolérica en Valencia (España)	1885	Ferrán

Vacuna / Hito	Año	Autor / Organismo / País
Toxina diftérica	1888	Roux y Yersin
Fiebre tifoidea	1896	Wright, Pfeiffer y Kolle
Cólera	1896	Kolle
Peste	1897	Haffkine
Vacunación obligatoria	1903	Real Decreto
Nobel	1908	Erlich
BCG, primera vacuna bacteriana viva atenuada para humanos	1909	Calmett y Guérin
Tifoparatífica	1915	Vidal
Toxoide diftérico	1923	Behring y Ramon
Tos ferina	1926	Madsen
Tétanos	1927	Ramon y Zoeller
Descubrimiento de la penicilina	1928	Fleming
Primera vacuna polisacárida capsular bacteriana conjugada con una proteína	1929	Avery y Goebel
Cultivo de virus en huevos de gallina	1933	Goodpasture
Fiebre amarilla	1935	Theiler
Influenza A	1936	Smith, Francis y Magill
Rickettsia	1938	Cox
Cultivos celulares	1949	Enders, Robbins y Weller
Reconocimiento de 3 serotipos diferentes de polio	1949	
Polio inactivada vacuna, VPI	1954	Salk
Proyecto erradicación de la viruela	1956	OMS
Polio oral vacuna, VPO	1961	Sabin
Desarrollo de las líneas celulares diploides humanas	1961	
Vacunación sistemática de polio oral en España	1963	Ministerio de Sanidad
Sarampión vacuna	1963	Enders, Schwarz
Primer calendario oficial de vacunación en España	1964	Ministerio de Sanidad
Parotiditis	1967	Hilleman
Rabia en células diploides	1960	Wistar Institute of Philadelphia
Rubéola vacuna	1969	Plotkin, Prinzie, Meyer, Parkmann
<i>H. Influenzae</i> tipo b	1977	Makela, Schneerson
Meningocócica A + C	1972	Gotschlich, Artenstein
Varicela vacuna	1974	Takahashi
Encefalitis japonesa	1974	
Fiebre tifoidea Vi inactivada	1974	Wong
Japón suspende la vacunación contra la tosferina	1975	
Neumocócica 14 valente, vacuna	1977	Austrian
Último caso de viruela humana en el mundo	1977	Somalia
Certificación de erradicación de viruela	1979	OMS
Vacunación sistemática de rubéola en niñas adolescentes España	1979	Ministerio de Sanidad
Hepatitis B plasmática, vacuna	1971	Krugman
Encefalitis centroeuropea	1980	
Adenovirus	1980	
Meningocócica polisacárida tetravalente	1981	
Neumocócica 23 valente, vacuna	1983	
Vacunación sistemática de triple vírica en España	1984	Ministerio de Sanidad
<i>H. influenzae</i> tipo b conjugada	1980	Schneerson, Barrera, Sutton, Robbins, Anderson
Hepatitis B recombinante, vacuna	1986	Emini, Ellis, Miller
Hepatitis A, vacuna	1979	Provost, Hilleman

Vacuna / Hito	Año	Autor / Organismo / País
Último caso de difteria en España	1987	
<i>Haemophilus influenzae</i> b conjugada, vacuna	1987	
VPIa de inmunogenicidad incrementada, vacuna	1987	
Último caso de polio autóctono en España	1988	Almería
Proyecto de erradicación de la polio	1988	OMS
Fiebre tifoidea Ty2a	1989	
Rotavirus	1971	Mebus, Kono
Cólera (toxina B)	1990	
Último caso de polio en Las Américas	1991	Perú
Fiebre tifoidea Vi	1992	
Pertussis acelular	1993	
Hepatitis A	1994	
La Región de las Américas certificada libre de polio	1994	OMS
Toxina pertussica	1996	
Último caso de polio en la Región del Pacífico Occidental	1997	Camboya
Último caso de polio en Europa	1998	Turquía
Enfermedad de Lyme	1998	
Neumocócica conjugada 7 valente	2000	
Meningocócica C conjugada	2000	
La Región del Pacífico Occidental certificada libre de polio	2000	OMS
Fiebre tifoidea Vi conjugada	2001	
La Región Europea certificada libre de polio	2002	OMS
Gripe atenuada intranasal, virus vivos adaptados al frío	2003	EE.UU.

Bibliografía

- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Programa de Actualización en Vacunas. Algunas cuestiones históricas.
<http://www.aeped.es/vacunas/pav/modulo1/01.html>
- Guía práctica de vacunaciones 2002. Fundación para el Estudio de la Infección. Editor Pícazo JJ.
<http://www.vacunas.net/capitulo1.htm>
- SALLERAS LL. «Pasado, presente y futuro de las vacunas». *Vacunas Invest Pract* 2001; 3: 101-109.
<http://db2.doyma.es/pdf/72/72v02n03a13021373pdf001.pdf>
- SESMERO MA. Historia de las vacunas
<http://www.todosvacunados.com/historia/historia.htm>

Fundamentos inmunológicos de las vacunas

Gumersindo Fontán Casariego

La primera descripción del estado de resistencia a la infección (**Estado inmune**), se debe a Tucídides que en la «Historia de la guerra del Peloponeso», relata como durante la epidemia de peste, el cuidado de los enfermos se encomendó a ciudadanos que se habían recuperado de la enfermedad ya que no volvían a padecerla.

El responsable de que muchas enfermedades infecciosas no se padezcan dos veces es el sistema inmune. Este complejo sistema de células y factores solubles tiene como función fisiológica la defensa del organismo contra microorganismos infecciosos. Además, el sistema inmune puede activarse y generar respuestas si entra en contacto con sustancias ajenas al organismo de naturaleza no infecciosa. La tarea fundamental de este sofisticado sistema es defender al organismo contra lo ajeno. Para ello, debe discriminar entre aquello que le es propio y aquello que no lo es. Tras esta primera fase de reconocimiento, el sistema se activa y pone en marcha una serie de mecanismos efectores destinados a eliminar lo ajeno. Finalmente, tras la fase efectora hay un control homeostático que da fin a la respuesta. Pero el sistema inmune ya no será el mismo, ya que la gran mayoría de los antígenos dejarán recuerdo de su contacto. Esta es una de las características de este sistema, la memoria. Otra característica es su exquisita especificidad, una capacidad única de discriminar entre antígenos diversos y dar una respuesta adecuada a cada uno de ellos. Además la respuesta inmune es capaz de madurar tras contactos repetidos con un mismo antígeno. No sólo la respuesta es cada vez más rápida e intensa, sino que es también más afín y específica. Todos estos cambios originados tras el contacto primario con un antígeno dan lugar a un estado inmune dirigido exclusivamente contra este antígeno.

La inmunidad puede ser **natural** o **artificial**, **activa** o **pasiva**. La **inmunidad activa natural** es aquella que se desarrolla fisiológicamente tras la infección. La **inmunidad activa artificial** es la conseguida tras la vacunación. La **inmunidad pasiva natural** es la producida mediante la transferencia fisiológica de elementos del sistema inmune, cuyo ejemplo en el humano es el paso de la IgG materna al feto por vía trasplacentaria. Por último se denomina **inmunidad pasiva artificial** a la lograda tras la administración de elementos del sistema inmunológico de una persona o personas

inmunes a otra no inmune. Un ejemplo es la administración de gammaglobulina terapéutica.

El objetivo de las vacunas es inducir y conseguir una inmunidad protectora con antígenos vacunales, mimetizando en lo posible lo que ocurre tras la infección natural.

La respuesta inmune

La primera línea de defensa del organismo contra los patógenos invasores está constituida por la llamada **Inmunidad Innata**. Es probable que el 95% de la defensa del huésped esté mediada por esta inmunidad.

La inmunidad innata comprende las barreras epiteliales, elementos celulares como son los neutrófilos, fagocitos mononucleados y células citotóxicas naturales (NK); componentes proteicos como son los sistemas de complemento y coagulación, colectinas y pentraxinas. Además, las células que forman parte de la inmunidad innata son fuente de citocinas que potencian la actividad microbicida de los fagocitos, tienen actividad antiviral e intervienen en el reclutamiento y activación de los leucocitos.

En condiciones normales la inmunidad innata está inactiva, pero preparada para responder con rapidez ante una agresión por microorganismos. Como toda respuesta de defensa, su fase inicial es de reconocimiento. La inmunidad innata es incapaz de reconocer macromoléculas o estructuras no microbianas. Reconoce como extraño únicamente sustancias que aparecen en gérmenes patógenos. Sus receptores identifican estructuras compartidas por microorganismos diversos como son el manano, lipopolisacáridos bacterianos, ácidos nucleicos de microorganismos, ácidos teicóicos, N-formil-metionil péptidos, carbohidratos complejos y lípidos. Todos los receptores que reconocen estas sustancias se codifican en la línea germinal y no experimentan fenómenos recombinatorios. Son receptores de menor especificidad que los de los linfocitos T y B, que además son receptores capaces de aumentar su especificidad y afinidad mediante la recombinación somática.

No se puede considerar a la inmunidad innata como inespecífica, ya que su especificidad, aunque grosera, es amplia y dirigida contra patrones compartidos por diversos microorganismos. Por ello, estos receptores se denominan **receptores de reconocimiento de patrón**, ya que no se dirigen contra determinantes antigénicos de un microorganismo determinado, sino contra estructuras compartidas por diversos microorganismos.

Al igual que los receptores de las células T y B, estos receptores de patrón son capaces de discriminar entre lo propio y lo ajeno, ya que ninguna de las células del organismo humano posee las estructuras citadas. Por ello no se conoce autoinmunidad o autoagresión mediada por la Inmunidad Innata.

Para producir una infección, los microorganismos deben de traspasar los epitelios que no solamente son una barrera física, sino que intervienen activamente en la defensa produciendo péptidos como son las defensinas, que actúan como antibióticos de amplio espectro. Una vez traspasadas estas barreras, se va a iniciar un proceso inflamatorio. La activación de los macrófagos y liberación de citocinas, produce una vasodilatación local y salida a tejidos de plasma y posteriormente de células. El complemento sérico puede activarse por complejos antígeno-anticuerpo (vía clásica de activación), por polisacáridos bacterianos (vía alterna), o por el manano (vía de las lectinas). Esta activación del complemento, puede dar lugar a la lisis del microorganismo, pero también es efectiva en la eliminación de los microorganismos al favorecer la fagocitosis. Además, componentes de bajo peso molecular generados tras la activación, como el C3a y el C5a, son mediadores potentes de la inflamación y quimioattractantes muy efectivos. Las células NK median la respuesta inicial contra microorganismos intracelulares. El reconocimiento por las células NK de estas células infectadas está regulado por señales activadoras e inhibitoras, éstas últimas transmitidas por receptores que reconocen antígenos de histocompatibilidad de clase I (MHC-I). Muchas células infectadas anulan esta señal inhibitoria al disminuir la expresión de estas moléculas. Los microorganismos opsonizados por anticuerpos y fragmentos de complemento como el C3b, son fagocitados por neutrófilos y macrófagos. Estas células al activarse, aumentan su capacidad microbicida y producen citocinas que reclutan y activan a otras células, entre ellas a las células T, que forman parte de la **inmunidad adaptativa**.

Inmunidad innata e inmunidad adaptativa, no son compartimentos estancos, sino etapas de un mismo proceso. Ambos tipos de inmunidad están estrechamente relacionados. La inmunidad innata frente a microorganismos estimula el desarrollo de la inmunidad adaptativa e influye decisivamente en el tipo y calidad de la respuesta. Por otra parte, la inmunidad adaptativa utiliza mecanismos efectores de la inmunidad innata (complemento, macrófagos activados...) para eliminar microorganismos y además potencia la inmunidad innata. La inmunidad adaptativa es filogenéticamente más reciente. En contraste con la inmunidad innata, se estimula tras la exposición a los agentes infecciosos y su intensidad y capacidad defensiva aumenta tras sucesivas exposiciones a un microorganismo determinado. Este tipo de inmunidad tiene una extraordinaria especificidad y es capaz de realizar una discriminación muy fina entre diferentes antígenos. Es por ello por lo que, se denomina también **inmunidad específica**.

La inmunidad adaptativa, comienza cuando una célula T virgen, que no ha entrado en contacto con un antígeno, contacta con una célula presentadora de antígeno activada, célula que ha unido a sus antígenos de histocompatibilidad un antígeno capaz de estimular al receptor de esa célula T virgen. Son células presentadoras de antígeno los macrófagos, las células B y las que hoy se cree son las células presentadoras de antígeno profesionales más importantes: las células dendríticas. Cuando una célula dendrítica tisular capta un antígeno, se va a diferenciar en célula dendrítica madura y expresa en su superficie moléculas coestimuladoras. Además procesa el anti-

geno y lo une a su MHC. Cuando la célula T virgen con un receptor apropiado entra en contacto con este antígeno y recibe las señales coestimuladoras apropiadas, comienza a dividirse, prolifera y se genera un clono de células con idéntico receptor. Parte de estas células se convertirán en células efectoras, mientras que otras se convierten en células memoria (**Figura 1**). Esta proliferación inicial depende de la producción autocrina de la IL-2.

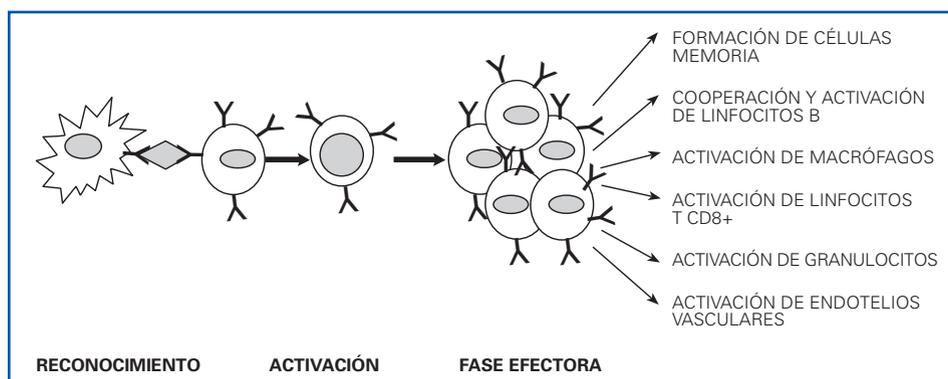


Figura 1. El linfocito TCD4+ reconoce el antígeno procesado y presentado por la célula dendrítica. El linfocito T se activa expresando receptores de citocinas y moléculas de activación. Comienza a producir IL-2 y prolifera, originando una expansión clonal. Parte de la progenie de las células T estimuladas por el antígeno se convierten en células T de memoria. Otras células T activadas producen citocinas (Th1 y Th2) y cooperan y activan a otros tipos celulares (fase efectora)

Existen dos subpoblaciones principales de linfocitos T, reconocibles por presentar estructuras diferentes en su superficie. Los **CD4+** reconocen antígenos peptídicos de pequeño tamaño unidos a los MHC de clase II; estos péptidos provienen de antígenos externos a la célula. Las células **CD8+** reconocen fragmentos proteicos fabricados por la propia célula (por ejemplo de origen viral) y que la célula presentadora une a sus MHC de clase I. Las células **CD8+** se diferencian en células citotóxicas, mientras que las células **CD4+** son células cooperadoras que intervienen en la activación de otras células, entre ellas los linfocitos B y los macrófagos. Existen dos tipos principales de células **CD4+** en cuanto a su funcionalidad, las Th1 y las Th2, distinguibles por su patrón de producción de citocinas. La diferenciación de una célula T virgen, en uno u otro tipo de célula cooperadora depende de las citocinas presentes en el entorno en el momento de su activación. Las células Th1 producen citocinas como el $IFN\gamma$ y el $TNF\alpha$ esenciales para la activación de macrófagos y en general para la respuesta inflamatoria celular. Las células Th2 producen entre otras citocinas la IL-4 y la IL-5, importantes para la estimulación de los linfocitos B productores de

anticuerpos. Existe una regulación de la respuesta y balance Th1/Th2 ejercida por estas mismas citocinas (Figura 2).

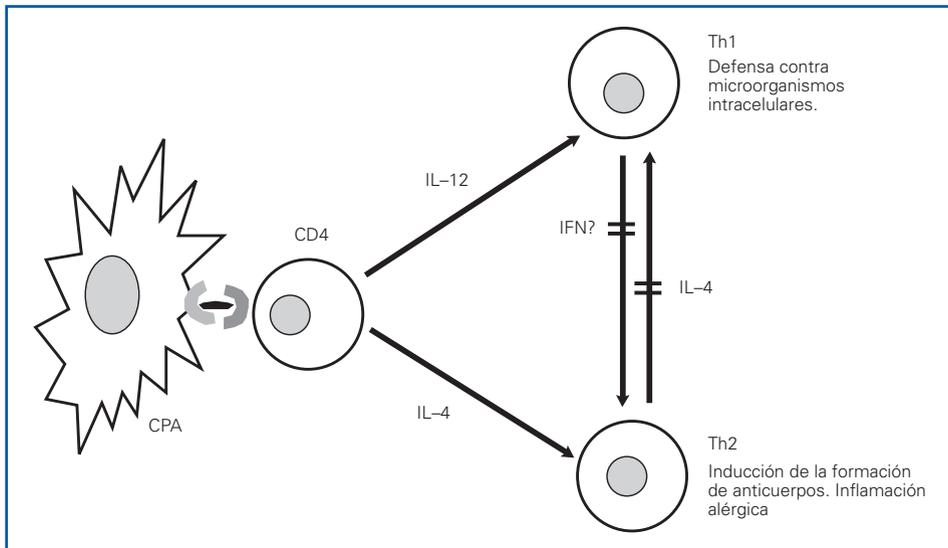


Figura 2. La célula presentadora (CPA) liga los antígenos a su sistema de histocompatibilidad. Este complejo es reconocido por el receptor de los linfocitos CD4. Dependiendo de la señal dada por la CPA y de las interleucinas generadas, la célula CD4 se diferencia en células cooperadoras Th1, responsables de la defensa contra microorganismos intracelulares, o en células cooperadoras Th2 responsables de la colaboración con el linfocito B para producir anticuerpos o inflamación alérgica. En la regulación de este tipo de respuestas están implicadas las citocinas. Así el IFN γ frena la respuesta Th2, mientras que la IL-4 frena las Th1

El receptor de la célula B, así como los anticuerpos producidos por las células B activadas, anticuerpos que tienen la misma especificidad que el receptor de las células que los producen, reconocen proteínas plegadas o carbohidratos. Para la producción de anticuerpos contra antígenos proteicos, la célula B necesita contacto con la célula T (**respuesta T dependiente**), mientras que para los antígenos polisacáridos no es necesario este contacto (**respuesta T independiente**). El resultado de la activación de las células B es la producción de anticuerpos. Los anticuerpos protectores inactivan a los agentes infecciosos o a sus toxinas. También actúan los anticuerpos favoreciendo la fagocitosis o destruyendo por lisis los microorganismos al activar el sistema de complemento sérico. De las clases de inmunoglobulinas, la IgG y la IgM son importantes para la protección en sangre y tejido linfático, mientras que la IgA tiene su papel protector en el ámbito de las mucosas. Los anticuerpos que se produ-

cen durante una respuesta inmune irán madurando progresivamente, y haciéndose cada vez más afines, mediante un proceso de recombinación somática que sufren las células B en los centros germinales de los ganglios linfáticos.

Las células TCD8+ una vez activadas son capaces de destruir aquellas células que presentan en su superficie el péptido antigénico unido a MHC de clase I y para ello tras el contacto liberan perforinas capaces de lisar células o inducir las a apoptosis. Las células T CD4+ activan macrófagos, células NK y linfocitos B. Tras la fase efectora se ponen en marcha mecanismos homeostáticos, quedando finalmente como recuerdo del contacto con el antígeno, células memoria.

La memoria inmunológica

La memoria inmunológica es la base de la vacunación. La primera vez que un antígeno se pone en contacto con el sistema inmune se produce una respuesta primaria. Tras un segundo encuentro la respuesta no es solo más rápida, sino que es también más intensa, más ávida y más afín. En las respuestas secundarias se generan títulos más altos de células reactivas, así como una tasa mayor de anticuerpos que además pasan de ser mediados prioritariamente por IgM a ser de la clase IgG. Este estado de memoria inmunológica, todavía no bien entendido, se relaciona con un aumento de precursores celulares con receptor específico para ese antígeno, así como con cambios en la estructura celular. Estos cambios cuantitativos y cualitativos se traducen en respuestas más rápidas y eficientes. Si bien la memoria inmunológica es requisito esencial para una respuesta eficaz, la mera existencia de memoria no es sinónimo de resistencia a la infección.

No está claro el mecanismo por el cual la memoria inmunológica persiste durante largos períodos de tiempo. Todas las células tienen un tiempo de vida más o menos corto y para que exista memoria es necesario que persista una población expandida de células capaces de responder a un antígeno concreto. Es probable que el sostenimiento de estas poblaciones expandidas se deba a una persistencia del antígeno, bien en forma nativa, bien en forma de complejos antígeno-anticuerpo, que estimularían de una manera constante a las células B. Con ello se lograría tanto mantener una población expandida como un nivel protector de anticuerpos séricos. Es también probable que en algunos casos esta estimulación se deba a reacciones cruzadas con antígenos de estructura similar o a infecciones inaparentes por el germen inicial. Los linfocitos TCD4+ pueden ser también estimulados por los mismos mecanismos, ya que no necesitan para su activación la existencia de un antígeno replicante y los antígenos de origen externo pueden ser almacenados y presentados durante largo tiempo en forma de complejos inmunes por las células dendríticas. No existe consenso sobre el mantenimiento de la memoria de las células CD8+, ya que si bien estas células tienen una vida media larga, solo se activan por antígenos presentados por MHC de clase I, lo que implica una síntesis continua de antígeno por la célula presentadora. Esta síntesis continua podría producirse por la eliminación completa de patógenos,

en especial de aquellos de origen viral, lo que conllevaría una presentación de antígeno de bajo nivel pero suficiente para mantener la memoria.

En resumen, se puede decir que la memoria protectora se mantiene gracias a respuestas de bajo nivel dirigidas por el antígeno, antígeno que puede ser mantenido por períodos prolongados de tiempo por el mismo organismo o por contactos repetidos con antígeno foráneo.

Inmunología vacunal

El objetivo de las vacunas es inducir una inmunidad protectora de larga duración, mimetizando en lo posible la infección natural intentando producir las modificaciones que ésta produce en el sistema inmune. La actuación de las vacunas se centra en la inmunidad adaptativa y no en la innata, ya que ésta, carente de memoria, vuelve a su estado inicial tras la resolución de la infección. En realidad las vacunas no protegen contra la infección sino contra la enfermedad causada por ella. Actúan proporcionando una ventaja inicial sobre los microorganismos invasores.

Los mecanismos adaptativos de resistencia varían según el tipo de microorganismo causante. Los virus citopáticos o las bacterias capaces de producir una infección letal son, como regla general no exenta de excepciones, controlados de manera eficiente por anticuerpos neutralizantes específicos o por citocinas producidas por los linfocitos T como el $IFN\gamma$ o el TNE. Los organismos no citopáticos, generalmente de crecimiento intracelular y que por lo general dan lugar a infecciones crónicas, se controlan más eficazmente mediante linfocitos TCD8+ con actividad citotóxica dirigida hacia las células infectadas, así como por citocinas inflamatorias capaces de producir daño tisular. Aún en estos casos, los anticuerpos suelen tener un papel en el control de la enfermedad, evitando la infección de nuevas células por diseminación. Desde un punto de vista inmunológico una vacuna eficaz ideal debe de ser protectora, que esta protección sea de larga duración, y debe de inducir anticuerpos neutralizantes así como respuestas protectoras celulares. Es necesario también que sea segura evitando en lo posible cualquier tipo de riesgo.

Si bien la vacuna ideal sería aquella que estimulase y produjese respuestas de memoria protectora mediadas por células B así como por células T y que ofreciese un balance correcto entre respuestas Th1 y Th2, su eficacia real dependerá del microorganismo del que se intenta prevenir la infección. Las respuestas anamnésicas son esenciales para una protección efectiva de muchas de las infecciones con un período prolongado de incubación, mientras que aquellas infecciones en que el periodo de incubación es corto, por lo general se previenen con un nivel basal alto de anticuerpos. Las vacunas con las que se cuenta actualmente, basan su eficacia protectora en la persistencia durante largos períodos de tiempo de anticuerpos neutralizantes. De aquí la necesidad que presentan muchas de ellas de ser administradas en dosis sucesivas y en corto espacio de tiempo durante la edad infantil y con una frecuencia varia-

ble de posteriores dosis de refuerzo. Estas pautas de vacunación se basan no sólo en estas consideraciones teóricas, sino también en los resultados de los ensayos clínicos. Además, otros factores pueden aconsejar cambios en estas pautas. Por ejemplo, los anticuerpos de origen materno o aquellos adquiridos tras la administración terapéutica de gammaglobulina, pueden disminuir la respuesta inmune vacunal, en especial las producidas por vacunas de virus atenuados, ya que los anticuerpos pasivos pueden disminuir la replicación viral y con ello la respuesta del huésped.

La inmunidad protectora efectiva contra algunos microorganismos necesita la preexistencia de anticuerpos en el mismo momento de la exposición al agente infeccioso. Las manifestaciones clínicas de enfermedades como el tétanos y la difteria son producidas por sus exotoxinas, que deben de ser neutralizadas antes de que alcancen a la célula diana. Por debajo de un nivel de anticuerpos, la exotoxina no se neutraliza y produce la enfermedad. Pero también pueden necesitarse anticuerpos preexistentes para evitar la aparición de enfermedades causadas por agentes de crecimiento intracelular. Un ejemplo clásico es el del virus de la poliomielitis, que infecta las células del huésped en un período de tiempo muy corto. Una vez infectadas son difícilmente controladas por las células T.

Una vacunación ideal debería también proporcionar protección desde el momento en que el agente infeccioso entra en el organismo. Sería por ello conveniente estimular el sistema defensa de mucosas, ya que muchos organismos tienen esta vía de entrada.

Las vacunas pueden ser divididas en: completas y de subunidades o también en vivas/infecciosas *versus* inactivadas/inertes.

Las vacunas completas inducen una respuesta contra todos los antígenos y determinantes antigénicos del microorganismo. De los anticuerpos producidos sólo algunos confieren protección, otros son irrelevantes para la defensa e incluso en algún caso, anticuerpos dirigidos contra ciertos epítomos (**Figura 3**) pueden generar respuestas adversas. También las células T dirigidas contra ciertos epítomos pueden dar lugar a una respuesta inflamatoria nociva. Por ello una vacuna efectiva debe dar lugar a la formación de anticuerpos y células T dirigidos a los epítomos correctos.

Las vacunas de subunidades se basan en la utilización de una única proteína o hidrocarbonado, o en fragmentos de estos componentes. Un caso especial es el de los péptidos inmunógenos obtenidos mediante ingeniería genética, cuyo diseño es con frecuencia dificultoso ya que debe tenerse en cuenta que el péptido ha de ser capaz de unirse a la práctica totalidad de los antígenos del MHC, para así poder dar lugar a respuestas protectoras en la inmensa mayoría de la población.

Las vacunas vivas causan síntesis *de novo* de antígenos vacunales y por ello la respuesta que se produce es más completa y más cercana a la producida por la infección natural, ya que incluye respuesta de células T citotóxicas. Un problema de estas vacunas es la posibilidad de reversión del microorganismo atenuado a su tipo salvaje.

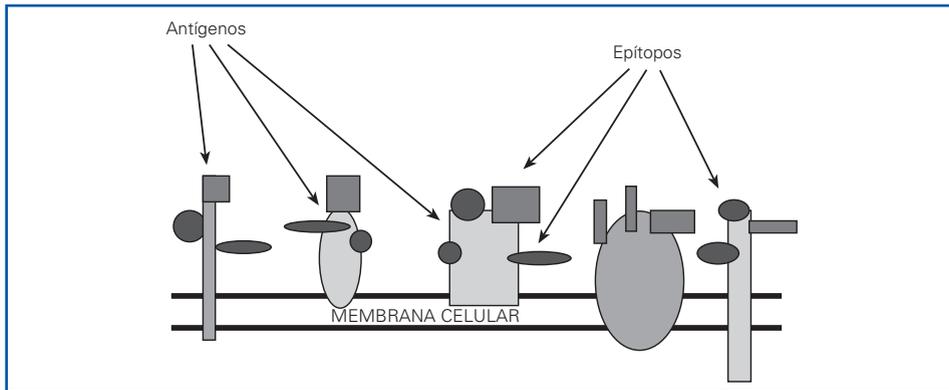


Figura 3. Las células son complejos de antígenos. A su vez cada antígeno tiene varios determinantes antigénicos o epítomos de tamaño molecular limitado, que son reconocidos por los receptores de las células T y B. Solo algunos de estos epítomos dan lugar a respuestas protectoras

Las vacunas inertes o inactivadas consisten en una preparación de patógenos muertos pero que conservan su capacidad antigénica. Con ello se elimina el riesgo de reversión del microorganismo, pero tiene el inconveniente de la nula o muy escasa generación de respuestas T citotóxicas. La manipulación de antígenos se efectúa para evitar su toxicidad, pero es condición indispensable que el procedimiento no altere su antigenicidad e inmunogenicidad. Esta manipulación incluye procedimientos químicos como el tratamiento con formol o físicos como es la desnaturalización por calor.

La respuesta inmune ante antígenos vacunales puede incrementarse utilizando adyuvantes que no solo provocan una respuesta inflamatoria que retarda la liberación de antígeno en el foco, aumentando así su persistencia en el organismo, sino que además estimulan la producción de citocinas inflamatorias que pueden estimular la aparición de células Th1 y por lo tanto una respuesta más enérgica por parte de estas células.

Un caso particular es el de los antígenos polisacáridicos. Este tipo de antígenos genera respuestas T independientes y por lo tanto carentes de memoria. La efectividad de las vacunas polisacáridas es de escasa duración, dando lugar a protección por un período por lo general inferior a los tres años. Además hasta los tres años de vida, los humanos tienen una respuesta débil, cuando no ausente, a este tipo de antígenos. El acoplamiento de ciertas proteínas a una vacuna de subunidades de polisacáridos, ha conseguido que las respuestas sean T dependientes, generen memoria y puedan ser utilizadas desde los primeros meses de vida. La proteína acoplada actúa como fuente de determinantes antigénicos para la célula T.

El momento actual es un momento de renovación tecnológica en el campo de la biología. Es probable que gracias a las técnicas de biología molecular que hoy se es-

tán experimentando pronto se tengan, no solo vacunas más efectivas, inocuas y duraderas sino también vacunas contra microorganismos ante los que hoy no se dispone de vacunas efectivas.

Bibliografía

- ADA G. «Vaccines and vaccination». *N Engl J Med* 2001; 345: 1042-1053.
- BERZOFKY J A, AHLERS J D, BELYAKOV I M. «Strategies for designing and optimizing new generation vaccines». *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 209-219.
- CURTISS R. «Bacterial infections disease control by vaccine development». *J Clin Invest* 2002; 110: 1061-1066.
- ESSER M T, MARCHESE R D, KISSTEAL L S et al. «Memory T cells and vaccines». *Vaccine* 2002; 3388: 1-12.
- KAECH S M, WHERRY E J, AHMED R. «Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development». *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 251-262.
- MEDZHITOV R, BIRON CH A. «Innate immunity». *Current Opinion Immunol* 2003; 15: 2-4.
- NOSSAL G J V. «Host immunity and vaccine». *Lancet* 1997; 350: 1316-1319.
- WALDMANN T A. «Immunotherapy: past, present and future». *Nat Med* 2003; 9: 269-277.
- ZINKERNAGEL R M. «Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases». *N Engl J Med* 2001; 345: 1331-1335.
- ZINKERNAGEL R M. «On natural and artificial vaccinations». *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 515-546.

Recursos en Internet

- <http://www.who.int/vaccines-documents/DoxTrng/h4tibi.htm>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/Full.htm>
- <http://www.cdc.gov/od/nvpo/concepts.htm>
- <http://www.chop.edu/consumer/jsp/division/generic.jsp?id=75699>
- <http://www.aev.es/aev/html/necesita/conceptos.htm>
- http://www.aeped.es/vacunas/pav/modulo1/Index_Modulo1.htm

Preguntas

¿Pueden ser las vacunas la causa del aumento de enfermedades alérgicas y autoinmunes que se observa en los últimos años?

En el momento actual no existe fundamento científico alguno que permita achacar a las vacunas este aumento de incidencia.

¿Se puede vacunar con VPO a una persona con deficiencia aislada de IgA?

No existe inconveniente, ya que no solo la IgA interviene en la defensa contra enterovirus. La deficiencia aislada de IgA es muy frecuente en nuestro medio. Apro-

ximadamente la padece una de cada 500 personas y no se han descrito en ellas parálisis flácidas tras la vacunación con VPO.

¿El uso de múltiples vacunas puede sobrepasar o debilitar el sistema inmune del niño?

No existe evidencia científica de que esto ocurra. Un reciente calculo teórico indica que la utilización de 11 vacunas simultaneas»utilizaria» solo el 0,1% del sistema inmune. Además, ya que las células T y B vírgenes se renuevan continuamente, este porcentaje seria en la práctica muy inferior.

¿Puede la administración exógena de inmunoglobulinas interferir en la respuesta inmune vacunal?

Si, especialmente en el caso de las vacunas de microorganismos vivos atenuados, ya que los anticuerpos administrados impiden su replicación. Este efecto inhibitorio es dependiente de la cantidad de anticuerpos pasivos administrados.

¿Por qué las vacunas de antígenos polisacarídicos producen una inmunidad de corta duración?

Las vacunas de antígenos T-independientes, al no producir memoria, basan sus efectos protectores exclusivamente en la presencia de anticuerpos. La generación de estos depende de la persistencia del antígeno y desaparecen a medida que este se cataboliza.

Clasificación de las vacunas

José González-Hachero
José Ángel Pérez-Quintero

Introducción

En este capítulo se expone, atendiendo a diversos criterios, la clasificación de las vacunas existentes en la actualidad, unas ya clásicas y otras que se han ido desarrollando en los últimos veinte años, fruto de los avances de la inmunología y de la aparición de la tecnología del DNA recombinante (**Figura 1**).

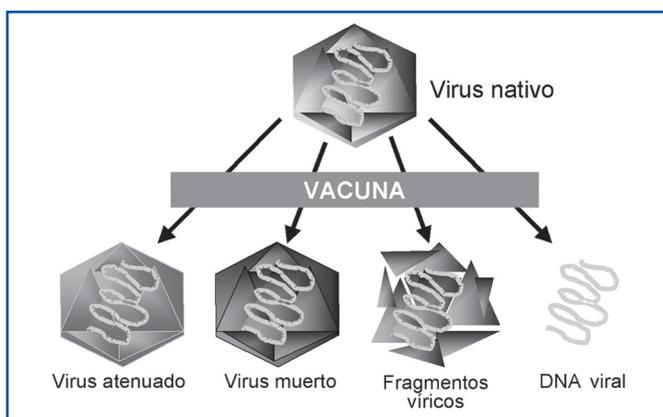


Figura 1

Desde que Jenner y Pasteur iniciaron en los siglos XVIII-XIX las primeras estrategias de vacunación, se han sucedido numerosos intentos dirigidos a ampliar el número de enfermedades susceptibles de prevención y a su vez, conseguir para cada una de ellas el tipo de vacuna ideal, cuyas características están recogidas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de una vacuna ideal

- Elevada eficacia y efectividad contra la enfermedad
- Protección de larga duración
- Inmunidad satisfactoria a cualquier edad
- Posibilidad de administración al recién nacido
- Administración sencilla, preferible no invasiva (p.e. oral)
- Dosis única (idealmente)
- Seguridad (efectos secundarios mínimos o inexistentes)
- Estabilidad (en condiciones de utilización variables)
- Facilidad de fabricación
- Coste reducido
- Compatibilidad con otras vacunas

De las distintas definiciones que se han hecho de las vacunas, es de destacar la que las considera como «suspensiones de microorganismos atenuados o inactivados (muertos), o sus fracciones, que se pueden administrar a personas sanas susceptibles a determinadas enfermedades, con objeto de inducirles inmunidad activa protectora contra las mismas».

Clasificación de las vacunas

Aunque las vacunas se pueden clasificar bajo aspectos diferentes, en este capítulo se hará según a tres criterios:

1. **Microbiológico**, según su naturaleza, composición y método de obtención
2. **Sanitario**, según los objetivos que se pretenden conseguir con su aplicación individual o colectiva.
3. **Vías de administración** de las mismas.

1. Clasificación microbiológica

Salvo excepciones, las vacunas disponibles en la actualidad, tienen su origen en los propios agentes infecciosos contra los que se vacuna, los cuales son sometidos a diferentes modificaciones para eliminar su poder patógeno pero manteniendo su capacidad inmunógena. Las excepciones son la vacuna contra la viruela, cuyo componente es el propio virus de la viruela (enfermedad de las vacas), que posee inmunidad cruzada con el virus de la viruela e inmuniza a los humanos contra la enfermedad, y la vacuna contra la hepatitis B empleada en la actualidad, que es obtenida por recombinación genética.

De ahí que bajo este criterio se clasifiquen a las vacunas en víricas y bacterianas; y a su vez, cada una de ellas se dividen en dos grupos: a) vacunas de microorganismos vivos atenuados y b) vacunas de microorganismos muertos o inactivados. Estas últi-

mas a su vez se clasifican en **enteras**, cuando contienen el virus o la bacteria completa y de **subunidades**, cuando lo que contienen son antígenos secretados o fracciones víricas o bacterianas de distinta naturaleza (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Clasificación microbiológica de las vacunas

	Vivas atenuadas	Inactivadas (muertas)
Víricas		
Virus enteros	Varicela Fiebre amarilla Polio oral Rubéola Parotiditis Sarampión	Rabia Gripe Polio parenteral Hepatitis A Encefalitis japonesa
Subunidades		Gripe Hepatitis B

Tabla 3. Clasificación microbiológica de las vacunas

	Vivas atenuadas	Inactivadas (muertas)
Bacterianas		
Células enteras	BCG Cólera oral Tifoidea oral	Cólera parenteral Tos ferina
Subunidades Toxoides		Difteria Tétanos
Polisacáridos Simples		Meningococo A,C,Y, W ₁₃₅ Neumococo 23-valente
Conjugadas		Hib conjugada Meningococo C Neumococo 7-valente
Acelulares		Tos ferina acelular

1a. *Vacunas de organismos vivos atenuados*

Las vacunas vivas consisten en preparaciones de microorganismos que pueden replicar «in vivo» en el huésped de forma similar al microorganismo nativo, originando una infección inaparente o con síntomas mínimos, provocando con ello una

respuesta inmune, celular y humoral, similar aunque algo inferior a la provocada por la infección natural. La atenuación del microorganismo, mediante pases sucesivos en diferentes huéspedes animales o medios de cultivo, es lo que garantiza la eliminación de la capacidad de inducir enfermedad; pero su gran inmunogenicidad provoca generalmente protección a largo plazo y con un mínimo de dosis (las dosis de refuerzo se administran en las vacunas vivas para evitar el riesgo de fallo en la primera dosis, no para reactivar la respuesta inmune, como ocurre con las vacunas inactivadas). La excepción la constituye la vacuna antipoliomielítica oral trivalente tipo Sabin, de la que es necesario administrar varias dosis, para evitar los fenómenos de interferencia que pueden producirse con otros virus existentes en el tracto digestivo y los propios virus vacunales. Como inconveniente tienen el ser vacunas más inestables, más difíciles de producir, más reactógenas y el que, en determinadas circunstancias, pueden provocar la enfermedad en el huésped o incluso propagarse a otro sujeto (Tabla 4).

Tabla 4. Características de una vacuna viva (atenuada)

- Se replica en el huésped pero con virulencia atenuada
- Ventajas:
 - Induce respuesta celular y humoral
 - Menor número de dosis
 - Protección de mayor duración
- Inconvenientes:
 - Posibilidad de reversión
 - Puede ser más reactógena
 - La infección puede ser transmisible desde la persona vacunada
 - Dificultad de fabricación

1b. *Vacunas de microorganismos muertos o inactivados*

Las vacunas muertas o inactivadas se componen de microorganismos inactivados, térmica o químicamente, o bien se trata de fracciones o subunidades de los mismos, incapaces de reproducirse, y por ello incapaces de producir la enfermedad en el huésped o de transmitirse a otro sujeto. Son vacunas generalmente bien toleradas, menos reactógenas que las vacunas vivas, muy seguras y de más fácil fabricación. Desde el punto de vista inmunológico son menos inmunógenas que las vacunas vivas, precisando adyuvantes, la administración de varias dosis para la primovacuna-ción y posteriormente varias dosis de refuerzo para que la protección obtenida sea a largo plazo. Por lo general estimulan fundamentalmente la inmunidad humoral y preparan la memoria inmunológica e incluso en algunos casos, sobre todo cuando se administran con adyuvantes o sistemas de liberación, pueden estimular la inmunidad mediada por linfocitos T citotóxicos (Tabla 5).

Tabla 5. Características de una vacuna inactivada (muerta)

- Incapaz de replicarse en el huésped
- No produce la enfermedad
- Ventajas:
 - Menos reactógena
 - No transmisible a otro sujeto no vacunado
 - Fabricación más sencilla
- Inconvenientes:
 - Escaso estímulo de la inmunidad celular
 - Necesidad de varias dosis iniciales y posteriores refuerzos para una protección completa y prolongada

En la **Figura 2** se resumen las estrategias actuales de generación de vacunas víricas atenuadas e inactivadas, y en la **Figura 3** las de vacunas bacterianas.

Como se ha señalado antes y se ha recogido en las **Tablas 2 y 3**, dentro de las vacunas atenuadas y de las inactivadas se pueden distinguir vacunas de gérmenes enteros o de células enteras, y vacunas de subunidades como los toxoides o anatoxinas, los antígenos purificados y los polisacáridos capsulares.

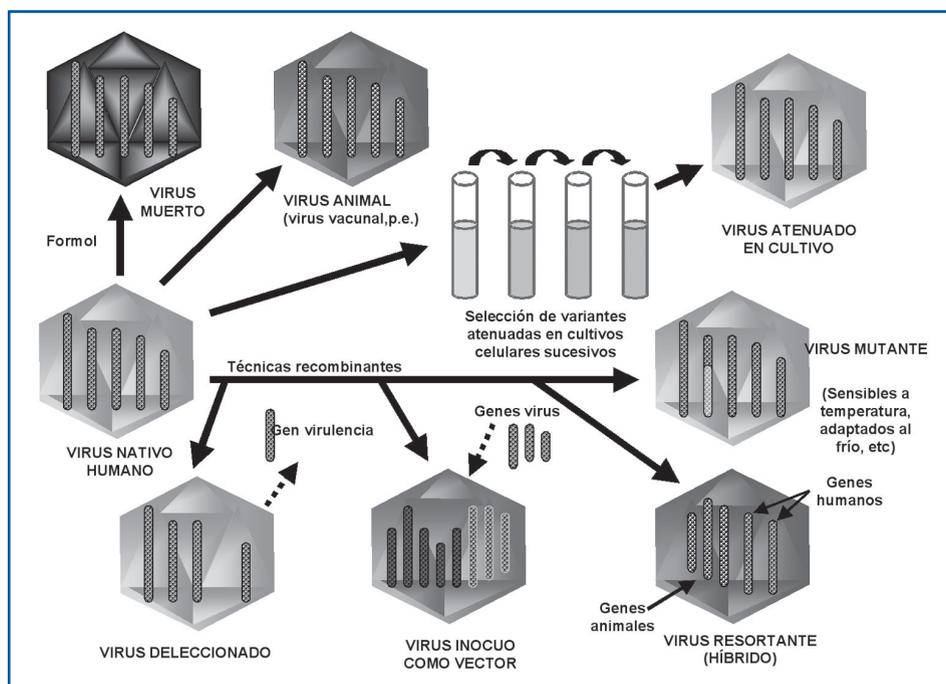


Figura 2

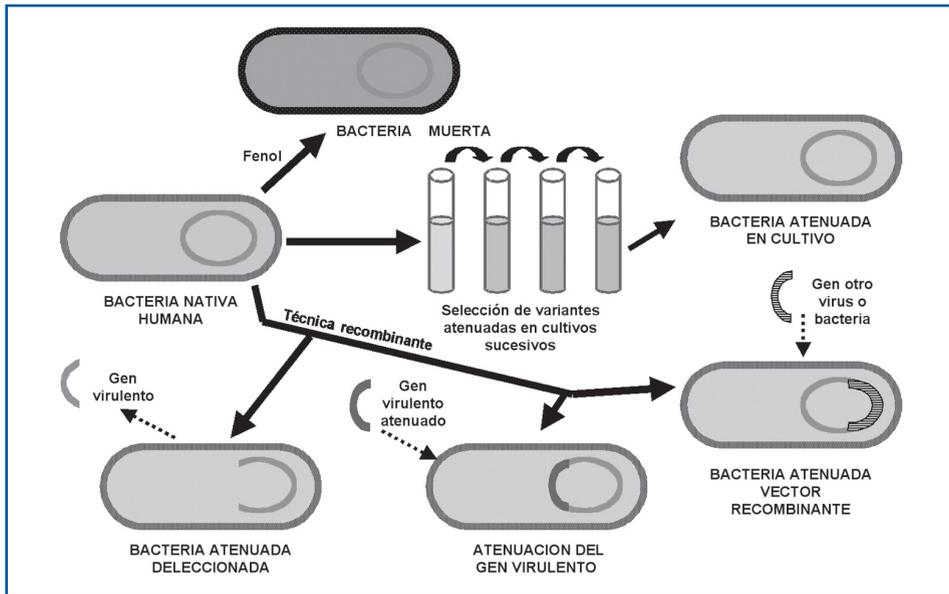


Figura 3

Vacunas de células enteras. En ellas los microorganismos obtenidos a partir de cultivos se atenúan por pases sucesivos en animales o en medios de cultivo (sarampión, rubéola, varicela y otras víricas o bacterianas de este grupo); o bien se inactivan mediante el calor o agentes químicos diversos como el fenol o el formol (gripe, hepatitis A, antipertusis y otras).

Vacunas de subunidades o fracciones. Las vacunas de fracciones o subunidades son preparaciones purificadas o sintetizadas de determinados componentes (proteínas, péptidos, carbohidratos, toxinas, etcétera) de microorganismos. Tienen las mismas ventajas e inconvenientes generales que las vacunas inactivadas, pero se caracterizan por una menor reatogenicidad (derivada de la ausencia de otros componentes no deseados del patógeno completo inactivado) y, por su simplicidad, mayor facilidad para generar mejoras (modificaciones estructurales, conjugaciones, moléculas recombinantes, etcétera). En la Figura 4 se esquematizan las estrategias actuales de producción de vacunas de fragmentos.

Las **vacunas de anatoxinas** o **toxoides** se obtienen de las toxinas bacterianas que intervienen en la infección que se purifican a partir de los cultivos bacterianos y se detoxifican por la acción del calor, el glutaraldehído o el formol. Son en general vacunas que proporcionan una inmunidad intensa y prolongada (aproximadamente 10 años cuando se completan todas las dosis). En la actualidad se dispone de los toxoides tetánico y diftérico, además del toxoide pertúsico de la vacuna acelular contra la

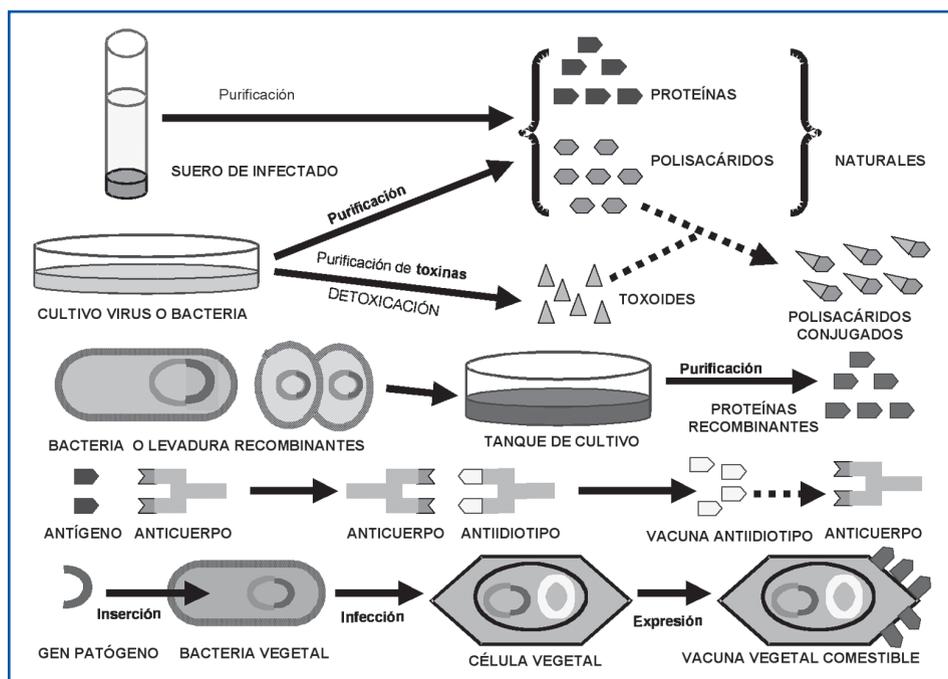


Figura 4

tos ferina, aunque este último se obtiene mediante técnica de recombinación genética que aumenta su inmunogenicidad y asegura su incapacidad para revertir a la variante tóxica. Con una técnica semejante se obtuvo la mutante no tóxica de toxina diftérica CMR_{197} , que se utiliza como proteína transportadora en algunas vacunas de polisacáridos conjugadas.

Otras vacunas de fracciones son las que están constituidas por **proteínas** o **péptidos** que contienen **epítopos** protectores cuya identificación por técnicas genéticas, bioquímicas e inmunológicas permiten determinarlos con gran especificidad. De ellas y entre las no recombinantes, están la vacuna plasmática contra la hepatitis B obtenida del antígeno de superficie del virus B (aislada del plasma de sujetos infectados) y las diversas vacunas acelulares contra la tos ferina obtenidas a expensas de los antígenos mayores de *Bordetella pertussis*, tales como la toxina pertúsica inactivada, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y uno o más tipos de aglutinógenos de las fimbrias bacterianas.

De gran interés actual son también las vacunas de subunidades constituidas por **polisacáridos capsulares**, sobre todo después de la conjugación de éstos con transportadores proteicos. Es conocido que múltiples microorganismos poseen una cáp-

sula externa de naturaleza polisacárida y que los anticuerpos que generan son protectores frente a la infección. Este fue el fundamento de las primeras vacunas de polisacáridos, donde este componente del microorganismo actúa como antígeno. Así surgieron las vacunas de este tipo frente al *Haemophilus influenzae* tipo b, los meningococos A, C, W e Y₁₃₅ y frente al neumococo, primero con 14 serotipos (14-valente) y posteriormente con 23 (23-valente). Sin embargo estas vacunas tienen como inconvenientes que sólo evocan respuesta inmunitaria humoral mediante anticuerpos opsonizantes a partir de los dos años de edad, que la protección que ofrecen es poco duradera y que no inducen fenómenos de memoria inmunológica con las revacunaciones.

Por ello ha supuesto un gran avance la conjugación de los antígenos polisacáridos capsulares con proteínas transportadoras, fundamentalmente mutantes atóxicas de toxina diftérica, tetánica o de proteína de membrana del meningococo B. De esta manera se transforma un inmunógeno T-independiente en T-dependiente y surgen las llamadas vacunas conjugadas que, a diferencia de las de polisacáridos simples, son inmunógenas desde los primeros meses de la vida, confieren inmunidad a la mayoría de los individuos que las reciben, la inmunidad que inducen es duradera, y generan fenómenos de memoria inmunológica con las revacunaciones. De ellas tenemos como disponibles actualmente las **vacunas conjugadas** contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, el meningococo C y contra los serotipos de neumococo 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (vacuna antineumocócica heptavalente). Vacunas todas ellas de gran interés por su eficacia en los menores de 2 años, que es la edad precisamente de mayor susceptibilidad a las infecciones invasoras causadas por dichos agentes patógenos.

Dentro de la **clasificación microbiológica** de las vacunas y según el método de obtención del antígeno, se pueden diferenciar las vacunas clásicas o no recombinantes, en las que no se utilizan las técnicas de recombinación de DNA para su obtención, y vacunas en las que se utilizan dichas técnicas.

Vacunas y DNA recombinante. Dentro de estas vacunas se diferencian dos variedades: las recombinantes y las sintéticas.

En las **vacunas recombinantes** la vacuna está compuesta por partículas proteicas producidas en células huésped, generalmente levaduras, en las que se ha insertado por técnicas de recombinación de DNA el material genético responsable de su codificación. Es el caso de la vacuna recombinante contra la hepatitis B, en la cual la recombinación del gen S que codifica el HBsAg en las células del huésped, permite obtener partículas de HBsAg casi idénticas a las que circulan en el plasma de personas infectadas. Son vacunas por tanto de genes clonados y expresados.

Las **vacunas sintéticas** se elaboran a partir de polipéptidos que copian la secuencia primaria de aminoácidos de los determinantes antigénicos del microorganismo. Este tipo de vacunas ha tenido un escaso desarrollo, ya que uno de sus principales obstáculos parece ser la escasa inmunogenicidad de estos péptidos sintéticos, que precisarían el concurso de proteínas transportadoras capaces de aumentar su antigenicidad.

Otras vacunas basadas en técnicas de DNA recombinante, como las vacunas de **genes expresados en vectores** o las **vacunas de DNA desnudo** están en fase experimental, aunque son en general muy prometedoras por su capacidad de proporcionar una protección a largo plazo y ser relativamente estables en diversas situaciones. Sin embargo, se cuestiona su seguridad en relación a la inducción de tumores o fenómenos de autoinmunidad.

Igualmente están en fase experimental las llamadas vacunas antiidiotipo, contra moléculas peligrosas como endo o exotoxinas, y otras.

Un estudio de las vacunas del futuro se realiza en otro capítulo de esta obra.

Tipos de vacuna según su composición y aplicación. Según su composición las vacunas pueden contener uno o más antígenos de la misma o de diferentes especies. Así se denomina **vacuna monocomponente** cuando contiene un antígeno de un solo microorganismo y **vacuna multicomponente** cuando contiene varios antígenos de la misma especie, como ocurre con las vacunas acelulares de la tos ferina.

Cuando contienen varios serotipos o serogrupos de un mismo germen se habla de **vacunas polivalentes**. Son, por ejemplo, las vacunas contra meningococos A y C o las vacunas 23-valente o heptavalente contra el neumococo.

En relación a su aplicación, se pueden considerar las **vacunas simultáneas** y las **vacunas combinadas**. Las primeras son aquellas que se administran en el mismo acto vacunal, pero separadas físicamente. Cuando se combinan físicamente diversas vacunas individuales, es decir se combinan varios agentes inmunógenos antes de su administración en la misma jeringa, se habla de vacunas combinadas, las cuales tienen su propia tecnología de fabricación y sus controles de inmunogenicidad, reactogenicidad y eficacia protectora, debiendo demostrarse que son al menos tan eficaces y no más reactógenas que cada uno de sus componentes por separado.

De ellas, además de las de tres componentes clásicas (DTP, triple vírica) han ido apareciendo en los últimos años las de cuatro, cinco y seis componentes. En estas últimas se asocian las vacunas para difteria, tétanos, tos ferina acelular, polio parenteral, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B.

Las principales ventajas son entre otras las de disminuir el número de inyecciones que el niño recibe en cada momento vacunal, disminuir el número de visitas al centro de vacunación, mejorar el cumplimiento del calendario de vacunaciones y permitir una mejor armonización de dichos calendarios entre regiones o países con circunstancias sociales y sanitarias semejantes.

2. Clasificación sanitaria

La clasificación sanitaria de las vacunas se basa en los objetivos epidemiológicos que se pretende alcanzar con la aplicación de las mismas a la población.

En relación a estos objetivos epidemiológicos deben considerarse dos grandes grupos de enfermedades infecciosas vacunables: las de reservorio humano y transmisión interhumana, como las enfermedades respiratorias, sarampión, varicela, difteria, tos ferina y otras, y las de reservorio no humano como las zoonosis. En ambos grupos el objetivo de la vacunación es proteger al individuo vacunado contra el agente correspondiente. Pero en las primeras la vacunación no sólo debe proporcionar una protección individual, sino también una protección colectiva, la llamada **inmunidad de grupo**, que contribuye a romper la cadena de transmisión y obtiene resultados superiores a la suma de las inmunidades individuales. Esta inmunidad colectiva es la que protege a la comunidad del riesgo de una epidemia, confiere protección indirecta a los individuos no vacunados y puede eliminar la enfermedad cuando su tasa es suficiente para interrumpir la transmisión de la misma.

De ahí que desde el punto de vista sanitario se consideran dos grupos de vacunas: las de recomendación sistemática o universal y las optativas o no sistemáticas.

Vacunas sistemáticas. Son aquellas cuyo objetivo es proteger a las personas susceptibles y obtener también la inmunidad de grupo, para así controlar y si es posible, eliminar la enfermedad en la comunidad. Son por tanto vacunas recomendadas para toda la población, salvo contraindicaciones concretas. En todos los países se aplican dentro de los programas de salud pública, siguiendo una cronología determinada que suele plasmarse en los calendarios vacunales. En la **Tabla 6** se enumeran las vacunas sistemáticas recomendadas en el año 2004 por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Tabla 6. Vacunas sistemáticas recomendadas en España (año 2004)

- Hepatitis B
- Difteria
- Tétanos
- Tos ferina
- *Haemophilus influenzae* tipo b
- Poliomielítis
- Menigocócica serogrupo C
- Sarampión
- Rubéola
- Parotiditis

La vacuna antitetánica se ha incluido, aunque el agente causal de la enfermedad no es de reservorio humano ni de transmisión interhumana, y el objetivo es sólo la protección de los individuos, no de la colectividad. La vacuna de la gripe no se incluye debido a la protección limitada en el tiempo que confiere. Las vacunas de infecciones de transmisión hídrica como el cólera o la fiebre tifoidea tampoco, por su escasa eficacia y porque hay otros métodos de lucha contra estas enfermedades más efectivos.

Vacunas optativas o no sistemáticas. Son aquellas que no forman parte de un programa de salud pública como las anteriores. Su aplicación tiene carácter individual o en grupos de población, y se basa en circunstancias personales, ambientales o de otro tipo que rodean al paciente.

Dentro de ellas pueden establecerse tres grandes grupos de indicaciones:

1. Existencia de factores de riesgo individuales o ambientales, como edad, profesión, enfermedades crónicas, catástrofes, exposición a algunas enfermedades, u otras.
2. Circunstancias epidemiológicas determinadas, como brotes epidémicos o contactos íntimos.
3. Viajes internacionales a determinados países con alta incidencia de ciertos procesos no incluidos en las vacunaciones sistemáticas.

En la **Tabla 7** se recogen las vacunaciones optativas o no sistemáticas en España.

Tabla 7. Vacunas no sistemáticas en España (año 2004)

- BCG
- Hepatitis A
- Varicela
- Neumocócicas
- Gripe (en niños)
- Fiebre tifoidea
- Meningocócica serogrupos A, Y, W₁₃₅
- Cólera
- Rabia
- Fiebre amarilla
- Encefalitis japonesa
- Encefalitis por garrapatas
- Carbunco
- Viruela
- Peste

3. Clasificación según vías de administración

Finalmente, bajo este criterio se consideran las siguientes:

1. Vacunas inyectables:

Intradérmica (BCG y rabia)

Subcutánea (SRP, VPI, neumocócica, meningocócica, tifoidea parenteral, fiebre amarilla, varicela, encefalitis japonesa)

Intramuscular (las subcutáneas y además HB, HA, DTP, DT, T, D, DTPa, Hib, gripe, neumocócica conjugada, rabia (VCDH, VRA), encefalitis por garrapatas).

2. **Vacunas orales** (VPO, antitífica oral Ty21a y anticolérica oral CVD103-HgR)
3. **Vacunas inhaladas intranasales** (vacuna de la gripe adaptada al frío)

Como perspectivas de futuro aparecen las vacunas comestibles derivadas de plantas transgénicas, y las vacunas percutáneas mediante parches transdérmicos.

Bibliografía

- ELLIS RW. «New technologies for making vaccines». *Vaccine* 1999; 17: 1596-1604.
- KATZ SL. «Future vaccines and a global perspective». *Lancet* 1997; 350: 1767-1770.
- LIU MA. «Vaccines in the 21st century». *Br Med J* 1999; 319: 1301-1306.
- MCDONNELL WM, ASKARI FK. «DNA vaccines». *N Engl J Med* 1996; 334: 42-45.
- MOXON ER. «Applications of molecular microbiology to vaccinology». *Lancet* 1997; 350: 1240-1244.
- ORENSTEIN WA, HINMAN AR, BART KJ. INMUNIZATION. En: MANDELL GL, BENNET JE, DOLIN R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 4.^a ed. New York: Churchill-Livingston 1995: 2770-2790.

Recursos en Internet

- <http://www.aev.es/aev/html/necesita/vacUtiliz.htm>
- http://www.aeped.es/vacunas/pav/modulo1/Index_Modulo1.htm
- <http://www.doh.gov.uk/greenbook/index.htm>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/prinvac.pdf>

Preguntas

¿Cuáles son las diferencias fundamentales entre las vacunas atenuadas e inactivadas?

Las vacunas vivas o atenuadas están compuestas del microorganismo vivo (capaz de replicarse en el huésped) mientras que las inactivadas se componen de microorganismos muertos o fracciones de éstos (incapaces de replicarse y por lo tanto de producir la enfermedad). Desde el punto de vista inmunológico las vacunas atenuadas inducen inmunidad humoral y celular, que se alcanza con menor número de dosis y confieren protección de larga duración. Las vacunas inactivadas estimulan menos la inmunidad celular y precisan, para conferir inmunidad completa, un mayor número de dosis.

¿Cuáles son las diferencias fundamentales entre las vacunas de polisacáridos simples y las conjugadas?

Las vacunas de polisacáridos simples sólo evocan respuesta inmunitaria humoral mediante anticuerpos opsonizantes a partir de los dos años de edad, respuesta que es

poco duradera y sin inducción de fenómenos de memoria inmunológica al revacunar. Con la conjugación (polisacárido conjugado con una proteína) se consigue un inmunógeno T-dependiente, y estas vacunas conjugadas inducen respuesta inmunitaria desde los primeros meses de vida, confiriendo inmunidad duradera y generando fenómenos de memoria inmunológica con las revacunaciones.

¿Cuáles son las principales ventajas de las vacunas combinadas?

Las vacunas combinadas tienen varias ventajas: disminuyen el número de inyecciones que debe recibir el niño en cada momento vacunal, disminuyen el número de visitas al centro sanitario, mejoran el cumplimiento del calendario vacunal y, finalmente, permiten armonizar calendarios vacunales de diferentes regiones o países.

¿Cuáles son los objetivos epidemiológicos de las vacunaciones de aplicación sistemática o universal?

Mediante esta vacunación, que es estructurada temporalmente en forma de calendario vacunal, se intenta conseguir dos objetivos: la protección del individuo susceptible de enfermar y por otro lado, obtener la inmunidad de grupo con el fin de controlar y, si es posible, eliminar la enfermedad de la comunidad.

Conservación y manipulación de las vacunas: cadena de frío

Teresa Hernández-Sampelayo Matos

Las vacunas son productos biológicos que pueden perder actividad si no se cumplen estrictamente las recomendaciones de conservación y manipulación de las mismas.

En cualquier punto, desde la producción hasta su administración, las vacunas pueden verse expuestas a condiciones adversas de luz y temperatura que pueden modificar su potencia y por tanto su eficacia. Hay descritos brotes de enfermedades inmunoprevenibles en poblaciones vacunadas debido a la utilización de vacunas de actividad subóptima por una incorrecta conservación o manipulación. Es por tanto imprescindible disponer de personal capacitado y programas de vacunación dedicados a enfatizar la importancia que tiene respetar y cumplir estrictamente las condiciones de conservación, transporte y almacenamiento de las vacunas para garantizar la seguridad y eficacia de los productos administrados.

La logística de los programas de vacunación debe orientarse de forma que garantice estos pasos fundamentales.

Cadena de frío

Es el sistema de transporte, almacenamiento y distribución de las vacunas en las condiciones de temperatura recomendadas, de forma que se mantenga su potencia intacta desde el punto de fabricación hasta su administración al individuo. La cadena de frío es el enlace que permite poner en contacto al niño y su sistema inmunológico con las vacunas que le van a proteger de enfermedades prevenibles.

A pesar de la importancia que tiene la cadena de frío, no es sencillo ni barato mantenerla y son pocos los países que tienen bien protocolizados y controlados estos procesos. Mientras los programas de vacunación en países tropicales han destacado

la importancia del mantenimiento de la cadena de frío, hasta hace poco ésta se ha dado por supuesta en países fríos. En estudios sobre conservación y manipulación de vacunas realizados en Norteamérica y Canadá, se han identificado problemas causados tanto por la congelación como por la exposición al calor. Hasta que en un futuro dispongamos de productos más termoestables, es imprescindible conocer y cumplir los requisitos de la cadena de frío, incluidos en toda logística de vacunación.

La cadena de frío debe considerarse compuesta por tres partes fundamentales: a) cadena fija, compuesta por frigoríficos y congeladores, es el lugar donde se almacenan y conservan las vacunas; b) cadena móvil, compuesta por contenedores, neveras portátiles y bolsas isotérmicas, utilizada para el transporte de las vacunas, y c) personal sanitario, eslabón fundamental de la cadena de frío, encargado de la vacunación y de mantener dicha cadena.

Equipamiento de la cadena de frío

Se describen aquí los equipos que deben estar presentes en la cadena de frío, tanto fijos como móviles.

- Habitáculos congeladores: localizados a nivel regional, deben utilizarse para almacenar cantidades grandes de vacunas, para abastecer varias áreas durante un tiempo de hasta 3 meses.
- Congeladores de gran capacidad (300 L) y potencia: deben estar disponibles en centros de vacunación y en los centros regionales donde haya habitáculos-congeladores para almacenar vacunas. Se utilizan para depósito de vacunas durante largo tiempo a temperatura de -20°C y para fabricar cubos de hielo. Debe monitorizarse la temperatura 2 veces al día, con termómetros de alcohol.
- Frigoríficos o congeladores pequeños (140 L): deben utilizarse en clínicas y consultas médicas en las que se desarrollen programas de vacunación. Son elementos imprescindibles en la cadena de frío, donde se conservarán las vacunas hasta su utilización. Dada la importancia de este elemento en la cadena de frío y la frecuencia de utilización, se describe su manejo más adelante.
- Contenedores isotérmicos: serán seguros y herméticos. Se facilitarán a todos los centros periféricos para el transporte de vacunas y poderlas transportar durante varios días. Son útiles para guardar transitoriamente las vacunas cuando existen averías eléctricas. Se colocarán acumuladores de frío (ice packs) dentro de las cajas; entre sus paredes y las cajas de vacunas y, entre éstas y los acumuladores de frío se pondrá papel o poliestireno para evitar la congelación de las vacunas, al estar en contacto directo (Figura 1).
- Bolsas isotérmicas: utilizadas para el transporte de pequeñas cantidades de vacunas, las utilizadas para una sesión de inmunización. Se rodeará la vacuna transportada con acumuladores de frío dispuestos dentro de la bolsa.

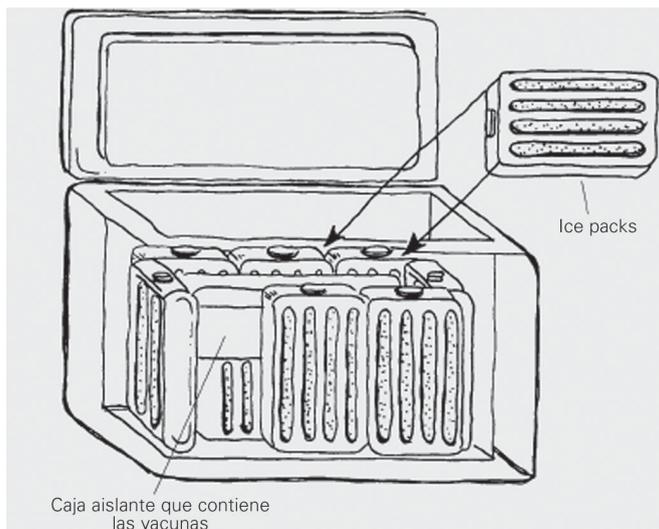


Figura 1. Contenedor isotérmico y forma de distribuir los acumuladores de frío (ice packs) alrededor de la caja aislante que contiene las vacunas

- Bolsas de hielo: se harán con agua corriente. No añadir nunca sal al agua. Puede también utilizarse dióxido de carbono seco en lugar de agua.
- Frigoríficos: los frigoríficos domésticos, incorporados muy frecuentemente como parte de la cadena de frío en los programas de vacunación, deben utilizarse sólo para el almacenamiento de vacunas durante un corto periodo de tiempo. La temperatura que alcanzan en su interior oscila entre $+4^{\circ}\text{C}$ y $+10^{\circ}\text{C}$, y en el congelador entre 0°C y -4°C . Para asegurar su correcto funcionamiento y utilización así como la viabilidad de las vacunas ahí conservadas, es imprescindible respetar una serie de recomendaciones:
 - El frigorífico se situará fuera de la luz directa del sol y separado 10 cm. de la pared para evitar el sobrecalentamiento.
 - Se mantendrán a una temperatura entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$ y los congeladores por debajo de 0°C .
 - Mantener y verificar periódicamente la temperatura. Para ello estarán dotados de termostatos reguladores entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$.
 - Se instalará un termómetro dentro del congelador y otro dentro del frigorífico que permitan la comprobación periódica de la temperatura al menos 2 veces al día, de lo que se hará un registro escrito.
 - Los termómetros recomendados para la vigilancia de temperatura, son los de máxima-mínima, ya que indican las variaciones producidas a lo largo del día en el interior del frigorífico. En la **Tabla 1** se muestran las ventajas y desventajas de los tipos de termómetros utilizados en el control térmico de las vacunas.

Tabla 1. Principales características de los diferentes tipos de termómetros utilizados en el control de la temperatura de conservación de las vacunas

Tipo de termómetro	Ventajas	Inconvenientes
Columna líquida de mercurio	Barato Fácil de usar	Menor exactitud (+/- 1°C) No registra máximas/mínimas No informa de la duración fuera de la exposición que señala No puede recalibrarse Precisión variable según la calidad
Máximas / Mínimas	Barato Monitoriza rango de temperaturas	Menor exactitud (+/- 1°C) No informa de la duración fuera de la exposición que señala No puede recalibrarse
Registro gráfico continuo	Mayor exactitud. Lectura de 24 horas con variación de rango y duración del mismo Puede recalibrarse	Más caro Requiere mayor mantenimiento Requiere adiestramiento de uso

Fuente: MMWR 2003; 52: 1023-1025

- Colocar en el congelador acumuladores de frío, y botellas de plástico llenas de agua en el interior del frigorífico. Estos acumuladores de frío ayudan a estabilizar la temperatura interna del frigorífico y en caso de avería a mantener el frío durante 6-12 horas.
 - Es imprescindible garantizar la conexión eléctrica del frigorífico. Para ello estarán conectados a la red general y no a derivaciones intermedias, para evitar desconexiones accidentales.
 - Cada centro de vacunación deberá asegurarse el sistema que garantice un mejor control y vigilancia de la temperatura. Las características del centro y el número de dosis de vacunas almacenadas determinarán la necesidad de estar dotado de sistemas especiales de alarma en caso de avería eléctrica y de generadores eléctricos de emergencia, que se pondrían en marcha en caso de avería técnica.
 - Indicar en el exterior, en zona bien visible del frigorífico, «NO DESCONECTAR DE LA RED», «NO ABRIR», y las instrucciones del procedimiento a seguir con las vacunas allí acumuladas en caso de avería eléctrica.
- Además de las características técnicas de los frigoríficos, se respetarán las siguientes normas de utilización de los mismos y de almacenamiento de las vacunas (Figura 2):
- El frigorífico se utilizará exclusivamente para almacenamiento de vacunas. No guardar en su interior comidas, bebidas ni ningún otro tipo de material

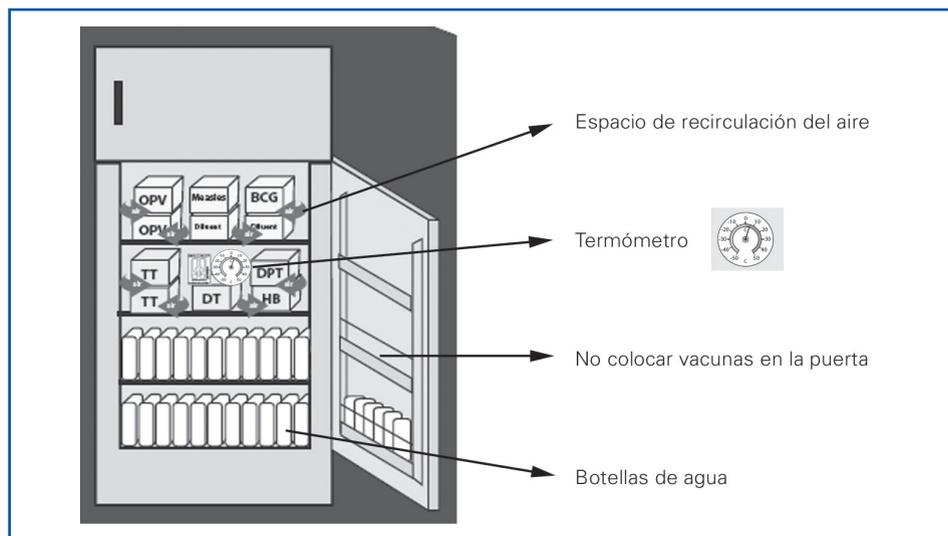


Figura 2. Frigorífico y forma de colocar las vacunas en su interior

clínico, material radiactivo, etcétera. Evitar abrir la puerta innecesariamente, no sobrepasando la frecuencia admitida (4-6 veces al día).

- No dejar las vacunas en la puerta del frigorífico (lugar donde las variaciones de temperatura son máximas) ni en la bandeja del congelador, donde accidentalmente pueden congelarse. Evitar el contacto directo con el hielo.
- Las vacunas que se conservan refrigeradas se colocarán en los estantes centrales del frigorífico, lejos del congelador y separadas de las paredes para facilitar la circulación de aire.
- Evitar la congelación de los disolventes de las vacunas liofilizadas porque los viales al congelarse se pueden romper. Muchos pueden conservarse (sólo el disolvente) a temperatura ambiente, lo que ahorra espacio en el frigorífico.
- Como norma general, estos frigoríficos pequeños, no deben almacenar muchas vacunas y el tiempo será inferior a un mes.

Personal encargado de la vacunación

Es imprescindible, para garantizar el éxito de los programas de vacunación que exista personal cualificado y especialmente entrenado en el complejo sistema de almacenamiento, conservación, manipulación y administración de vacunas. Es por tanto el personal sanitario un eslabón fundamental en la cadena de frío. Se recomienda tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- En los Centros públicos de vacunación se debe designar a una persona como responsable de la misma. Será su competencia asegurarse que las vacunas y otros productos biológicos sean almacenados y manejados cuidadosamente de forma correcta y segura. Habrá en cada Centro otra persona entrenada en el manejo de las vacunas, que en caso de ser necesario pueda sustituir al coordinador principal.
- Las vacunas expuestas a variaciones de temperatura pueden inactivarse. Algunas de ellas cambian de aspecto y se modifican sus características físico-químicas, hecho que será detectado y reconocido por el personal encargado de administrarlas, que debe conocer las características de las vacunas y estar familiarizado con las normas de conservación y almacenamiento de las mismas (Tabla 2).
- Se informará a todas las personas que estén administrando vacunas sobre las necesidades especiales de almacenamiento de cada una de ellas y los límites en los que conserva inalterada su estabilidad. Deben guardarse las normas de almacenamiento cerca de las neveras donde se conservan las vacunas para que puedan ser consultadas con facilidad. También estarán disponibles los protocolos de actuación en caso de que se produzca una alteración en la cadena del frío o ante la sospecha de inactivación de las vacunas.
- El equipo encargado de las inmunizaciones conocerá tanto las técnicas de administración de vacunas, como las normas de manipulación de los residuos vacunales.

Termoestabilidad de las vacunas

Para poder establecer adecuadamente las condiciones de conservación y almacenamiento de las vacunas, es importante conocer su estabilidad y especialmente cuánto se modifica su potencia a determinada temperatura. En general, las vacunas más estables son los toxoides adsorbidos tetánico y diftérico y la vacuna oral contra la polio (VPO) la más sensible al calor. Los viales de VPO abiertos que no se han utilizado completamente después de ser reconstituidas deben desecharse en 1 hora si no llevan preservantes, o a las 3 horas si los llevan. Si se reconstituye la vacuna con un disolvente caliente ésta puede dañarse y perder su potencia.

- Toxoide diftérico y tetánico:** En su forma monovalente o como componentes de las vacunas combinadas, son las vacunas más estables al calor de las utilizadas sistemáticamente
 - Estables a altas temperaturas, incluso durante largos periodos de tiempo.
 - No pueden congelarse: cambia su aspecto y potencia.
 - Está contraindicado utilizar las vacunas adsorbidas si se congelan (DPT, DT, T, HB) ya que se reduce su inmunogenicidad y aumentan las reacciones locales, debido a que el aluminio presente en la vacuna como adyuvante cambia de estructura. El punto crítico de congelación para DTP es de -5°C a -10°C . El tiempo de congelación depende del número de dosis de vacunas en el vial y de la temperatura; en general se congela al permanecer a -10°C entre 110 y 130 minutos.

Tabla 2. Normas de conservación y características físicas de las vacunas

Vacuna	Temperatura de almacenamiento	Tiempo de estabilidad	Aspecto físico normal
DTP	+2°C / +8°C. No congelar. Precipita si está 24 horas a más de +25°C o menos +2°C	Máximo 18 meses almacenada en frío.	Aspecto turbio blanquecino. Si tiene grumos que no se disuelven al agitar, no usarla
VPO	Almacenar <0°C. Permanece líquida a -14°C. Puede congelarse-descongelarse (máximo 10 ciclos) si no estuvo nunca a T>+8°C, ni más de 24 horas descongelada	Máximo 1 año almacenada en frío.	Líquido claro rojo o rosa (por el indicador de pH, fenol que contiene). Color amarillo si se ha almacenado con hielo seco. No tiene importancia cambios de color, siempre que sea de aspecto claro.
Sarampión	<i>Poboa</i> : +2°C / +8°C, puede congelarse. Protegerlo de la luz, que inactiva el virus. <i>Diluyente</i> : Temperatura ambiente o refrigerado. <i>Reconstituida</i> : +2°C / +8°C protegida de la luz, que inactiva el virus.	1 - 2 años almacenada en frío.	Reconstituida: Solución clara color amarillo. Si al reconstituirla está turbia, no utilizar.
Hepatitis B	+2°C / +8°C. La congelación reduce su potencia.	Máximo 2 años almacenada en frío.	Después de agitación fuerte, aspecto ligeramente opaco, Suspensión blanca.
Hib	+2°C / +8°C. No congelar.	Máximo 2 años almacenada en frío.	Líquido claro, incoloro.
VPI	+2°C / +8°C. No congelar.	Máximo 1 año almacenada en frío.	Aspecto claro, incoloro. Si está turbia o de otro color, no utilizarla.
Neumocócica 23 valente	+2°C / +8°C. La congelación destruye su potencia.	Máximo la fecha de caducidad.	Líquido claro, incoloro o ligeramente opalescente.
Gripe	+2°C / +8°C. L a congelación destruye su potencia.	Válida sólo para el año que se ha preparado; su composición antigénica varía anualmente.	Líquido claro e incoloro

- La vacuna, al congelarse, adquiere un aspecto turbio, por la formación de partículas en suspensión o pequeños gránulos que se depositan a los 30 minutos después de agitarla. Corresponden al aluminio de la vacuna que pierde su estructura coloidal y se rompe en pequeños cristales, que son los causantes de la formación de abscesos asépticos en el lugar de la inyección y de la ineficacia de la vacuna si se administra en esas condiciones.
 - Las condiciones de termoestabilidad extremas se recogen en la **Tabla 3**.
- Vacuna contra la tos ferina:**
- Sus características de termoestabilidad se recogen en la **Tabla 3**.
 - El efecto de la congelación es similar al descrito para la DTP.
 - Para las vacunas acelulares de la tos ferina (Pa, pa) no hay datos específicos de termoestabilidad, aunque se les supone un perfil similar a otras vacunas proteicas: relativamente buena estabilidad, poca resistencia al frío y una vida media de 2-3 años a temperatura de +2°C - +8°C.
- Vacuna contra hepatitis B:**
- Es una suspensión líquida de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B purificado (HbsAg) adsorbido en aluminio. Estable a +2°C - +8°C durante muchos años; el límite superior, no definido, podría ser de 4 años.
 - Es una de las vacunas más resistentes al calor, junto con los toxoides diftérico y tetánico, manteniendo su inmunogenicidad y sin incremento de la incidencia de reacciones adversas.
 - Su resistencia al calor está planteando la posibilidad de sacarla de la cadena de frío; indicación actualmente no aceptada pero que puede hacerse en condiciones de urgencia y durante corto periodo de tiempo. Ver **Tabla 3**.
 - No debe congelarse. El punto de congelación es de -0,5°C.
- Vacuna contra el sarampión:**
- Se ha progresado mucho en la estabilidad de esta vacuna al utilizar determinados estabilizantes, siguiendo las recomendaciones de la OMS.
 - La forma liofilizada es muy estable y no se daña por la congelación y descongelación, pero pierde rápidamente su potencia si una vez reconstituida se mantiene expuesta a temperaturas altas.
 - Su termoestabilidad se resume en la **Tabla 3**.
 - La vacuna reconstituida es estable y mantiene su potencia durante 24 horas a +4°C y 16-24 horas a +26°C.
 - Una vez reconstituida no debe conservarse más de 6 horas, por el peligro de contaminación, independientemente de la temperatura a la que se guarde.
 - Durante la sesión de vacunación, una vez reconstituida, debe protegerse del calor y la luz.

Tabla 3. Termoeestabilidad de las vacunas utilizadas más frecuentemente en los programas de inmunización sistemática

Vacuna ¹	Temperatura de almacenamiento °C		
	0 °C / +8 °C	+22 °C / +25 °C	+35 °C / +37 °C
Toxoides tetánico y diftérico, monovalentes o como parte de vacunas combinadas ²	Estable durante 3-7 años	Estable durante meses	Estable durante semanas A 45°C: Estable 2 semanas. A 35°C: Pérdida de potencia en pocos días. A 60-65°C: Pérdida de potencia en pocas horas.
Hepatitis B ²	Estable durante 2-4 años	Estable durante meses	Estable durante días A 45°C: Estable durante días
Sarampión ³	Estable durante 2 años	Conserva una potencia adecuada superior al 50% durante al menos 1 mes	Conserva una potencia adecuada al menos 1 semana, pero puede perder un 20% de actividad entre 1-4 días y el 50% entre 2-6 días A 41°C: Pierde el 50% de potencia a los 2-3 días A 54 °C: Pierde el 80% de potencia después de 24 horas
Tos ferina ²	Estable durante 18-24 meses, a pesar de una pérdida lenta y progresiva de actividad	Estabilidad variable. Algunas veces son estables durante 2 semanas	A 45°C: Pierde el 10% de potencia por día. Estabilidad variable. Algunas veces pierden el 50% de potencia en 1 semana de almacenamiento A 50°C: Pérdida rápida de potencia
BCG ³	Estable durante 1 año	Estabilidad variable. Entre el 20-30% de pérdida de viabilidad durante 3 meses de exposición	Inestable. A 70°C: 50% de pérdida durante 30 minutos de exposición
VPO ³	Estable durante 6-12 meses	Algunas vacunas conservan actividad durante 1-2 semanas post-exposición	Muy inestable. A 41°C: Pierde el 50% de actividad en 1 día. A 50°C: Pérdida de títulos adecuados tras 1-3 horas de exposición
Hib	Debe conservarse entre +2 y +8°C		

¹ Los datos se refieren al liofilizado de las vacunas contra sarampión y BCG. Otras vacunas se presentan en forma líquida. Las vacunas reconstituidas pierden pronto su potencia y serán retiradas al finalizar la sesión de vacunación. La vacuna BCG reconstituida no contiene agentes bacteriostáticos y puede contaminarse.

² Vacunas adsorbidas en aluminio. No congelarlas.

³ La temperatura óptima de almacenamiento a largo plazo es -25 °C. El disolvente puede guardarse aparte, no debe congelarse.

Tomado de: WHO, *Global Programme for Vaccines and Immunization*. Geneva, 1998

- Vacuna BCG:** Fue la primera vacuna para la que la OMS estableció condiciones de termoestabilidad. Es difícil de definir en un punto único sus condiciones óptimas de conservación, dado que existen diferentes cepas y métodos de fabricación, por lo que cada laboratorio debe establecer sus propios límites de estabilidad.
 - La BCG seca y congelada es estable a temperatura de 0°C / +8°C.
 - La liofilización, el tipo de ampolla utilizada y los estabilizantes modifican la estabilidad de BCG.
 - Como otras vacunas liofilizadas, debe desecharse a las 4-6 horas de su reconstitución, por el riesgo de contaminación y pérdida de potencia.
- Vacuna oral contra la polio (VPO):** Es la vacuna más sensible al calor, aunque se ha mejorado su estabilidad al utilizar como estabilizante cloruro de magnesio.
 - Estable hasta 2 años a -20°C, más de 6 meses a temperatura de +2°C - +8°C, y durante 48 horas a +37°C. Los viales de VPO en uso pueden conservarse entre +2°C - +8°C en el compartimento central del frigorífico.
 - El punto de congelación varía de -6,6°C a -8,1°C.
 - Puede aguantar hasta 180 ciclos de congelación-descongelación con rangos de entre -25°C y +2,5°C sin modificar su potencia (hecho comprobado en los laboratorios). No obstante hay que tener precaución porque la rotura de la cadena de frío en los trabajos de campo suele alcanzar temperaturas muchos mayores de +2,5°C y afecta su potencia.
 - La OMS recomienda que la VPO no se mantenga en los frigoríficos que están entre 0°C y +8°C durante más de un mes, y no transportarla a esta temperatura durante más de una semana.
- Vacuna contra la parotiditis y rubéola:**
 - Estabilidad similar a la del sarampión.
 - El componente de parotiditis es estable a +37°C durante 21 días.
 - La vacuna contra la rubéola monovalente seca y congelada es estable, degradándose lentamente.
- Vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib):**
 - El componente liofilizado (PRP-T) es estable en el frigorífico a +2°C / +8°C hasta 36 meses, y a +25°C durante al menos 24 meses.
 - Después de la reconstitución debe desecharse a las 6 horas.
 - La vacuna líquida de Hib es estable en el frigorífico hasta 24 meses.
- Vacunas contra la fiebre tifoidea:**
 - El polisacárido Vi, componente de la vacuna parenteral, es muy estable y no requiere cadena de frío incluso en condiciones tropicales. Esta es una gran ventaja de dicha vacuna.

- Mantiene su inmunogenicidad hasta 6 meses almacenada a +37°C y hasta 3 años a +22°C. No obstante, es mejor almacenarla en un frigorífico para minimizar su degradación.
- La vacuna viva oral de la tifoidea T y 21a debe guardarse a +2°C / +8°C, aunque algunos estudios han demostrado que conserva su potencia a +37°C durante 12 horas o durante 7 días tras conservarla entre +20°C / +25°C.

—Vacuna «Varilrix®» contra la varicela:

- Es sensible a la luz inactivándose rápidamente, por lo que debe protegerse de la luz directa antes y después de reconstituida.
- Estable a -1°C. Estable durante 2 años a temperaturas de +2°C / +8°C.
- Debe administrarse en los 30 minutos siguientes a su reconstitución.

—Vacuna contra polio inactivada (VPI):

- Su termoestabilidad es variable, siendo el poliovirus tipo 1 el más sensible al calor. La estabilidad desciende en las vacunas que contienen tiomersal como preservante.
- La VPI trivalente es estable entre +2°C / +4°C entre 1 y 4 años.

Interrupción de la cadena del frío

No siempre resulta evidente la rotura de la cadena del frío, por lo que es fundamental tomar las medidas necesarias para poder controlar rutinariamente la temperatura del frigorífico.

El personal responsable de la vacunación debe saber la importancia que tiene reconocer y comunicar inmediatamente cualquier incidente en la conservación o manejo de las vacunas (alteración del suministro eléctrico, desconexión accidental, errores en el almacenamiento de las vacunas, etcétera). Reconocerá cuál es el aspecto que tienen las vacunas en condiciones normales y cómo se modifican al alterarse la temperatura (Tabla 2). También sabrá o podrá consultar fácilmente durante cuánto tiempo se mantiene su termoestabilidad (Tablas 3 y 4).

En caso de alteración de la cadena del frío, congelación o descongelación accidental, se avisará a los responsables del programa de vacunación del Centro, los cuales tendrán que tomar la decisión de qué hacer con las vacunas afectadas. Ante toda interrupción de la cadena del frío y hasta que se decida la conducta a seguir, se tomarán las siguientes medidas:

- Verificar cuidadosamente la duración de la anomalía térmica.
- Comprobar y anotar las temperaturas máxima y mínima registradas en el interior del frigorífico y del congelador durante el tiempo que duró la anomalía térmica. Si se registraron temperaturas superiores a 15°C o inferiores a 0°C, la avería térmica ha sido superior a 48 horas y existen muchas vacunas almacenadas,

Tabla 4. Termoeestabilidad de otras vacunas bacterianas y víricas

Vacuna ¹	Temperatura de almacenamiento °C		
	0 °C / +8 °C	+22 °C / +25 °C	+35 °C / +37 °C
VPI	Estable durante 1-4 años	Desciende el contenido antigénico-D, de la cepa tipo 1 en 20 días	Pérdida del antígeno-D de la cepa tipo 1 de algunas vacunas No hay información precisa
Meningocócica polisacárida	Estable durante 2 años	Grupo A: Estable durante 12 días Grupo A+C: Estable durante meses	Vida media ⁽²⁾ de 4 semanas No hay datos disponibles
Rabia, de células humanas diploides	Estable durante 3,5 años	Conserva la inmunogenicidad 11 semanas durante el transporte y almacenamiento	Estable durante 4 semanas No hay datos disponibles
F. tifoidea oral Ty 21a	Necesita refrigeración	Almacenamiento durante mucho tiempo, produce pérdida progresiva de viabilidad	Descenso rápido de viabilidad. A las 12 horas de exposición persiste mínimo de potencia No hay datos disponibles
Hepatitis A			
Neumocócica 23 valente			
Cólera			
Varicela			

¹ El contenido en antígeno-D, se mide *in vitro* por ELISA; mide la potencia de la vacuna VPI, contiene 40, 8, 32 unidades de antígeno-D de las cepas tipo 1, 2, 3 respectivamente.

² Vida media: tiempo que tarda en perderse el 50% de la potencia inicial de la vacuna.

Tomado de: WHO, *Global Programme for Vaccines and Immunization. Geneva, 1998*

hay que contactar con la Agencia Española del Medicamento, División de Productos Biológicos —Carretera de Majadahonda - Pozuelo Km 2, 28220 Majadahonda (Madrid)—, para valorar el estado de las vacunas. Si el número de vacunas almacenadas es pequeño, se desecharán las afectadas sin analizar su potencia.

- Comprobar el aspecto físico de los productos, rotular con una nota «NO UTILIZAR» y retirar del frigorífico en uso las vacunas presumiblemente afectadas. Se almacenarán inmediatamente en otro frigorífico a temperatura adecuada hasta que se compruebe su actividad.
- Analizar el tipo de productos afectado por la avería:
 - Los toxoides son en general resistentes a las variaciones térmicas.
 - La vacuna de hepatitis B no reduce sensiblemente su eficacia a temperatura ambiente durante un período inferior a 7 días. No puede congelarse.
 - No deben ser congeladas las vacunas contra el cólera, tos ferina, fiebre tifoidea, polio, rabia, tétanos, Hib y gripe.
- Revisar la presentación del producto; las vacunas liofilizadas no reconstituidas son más resistentes a la congelación.
- En caso de que sea necesario analizar la potencia de las vacunas tras el incidente térmico, se remitirá una muestra (no utilizada) manteniendo la cadena del frío durante el transporte, al lugar donde serán evaluadas. No se utilizarán esos lotes hasta que haya sido comprobada su actividad.

Transporte de vacunas

Mantener la estabilidad de la temperatura durante el transporte de las vacunas, es un importante desafío, completamente diferente al que supone su almacenamiento en equipos fijos y condiciones óptimas.

Las condiciones de transporte varían mucho en función de la época del año, del país donde se produce, del tipo de transporte y su duración. En climas cálidos puede ser muy difícil mantener la temperatura correcta en una unidad de refrigeración transportada, camión o moto, expuesta a altas temperaturas durante muchas horas. No obstante, estudios realizados en la India han demostrado que si las vacunas van correctamente envasadas y aisladas y se manipulan adecuadamente, se puede mantener la cadena de frío incluso en países muy cálidos.

También en los países desarrollados el transporte de vacunas puede tener sus dificultades. En países con temperaturas extremas, con grandes diferencias entre invierno y verano, el personal del almacén debe modificar las condiciones de envasado y transporte en función de la temperatura ambiente. Aunque hay que utilizar bolsas de hielo para el transporte de vacunas en los meses de verano, es fácil que la vacuna se congele si el transporte se demora o se siguen utilizando las mismas bolsas en invierno.

Son varios los elementos, conocidos en conjunto como cadena móvil de frío, que se utilizan para el transporte de vacunas: son contenedores especiales que garantizan que las vacunas permanezcan refrigeradas, no congeladas salvo indicación expresa, durante todo el traslado hasta su entrega en el punto de vacunación.

Los contenedores isotérmicos (poliestireno expandido) permiten transportar grandes cantidades de vacunas hasta los puntos de vacunación manteniendo el frío. Sirven también para guardar transitoriamente las vacunas en caso de avería térmica o de los frigoríficos.

Las neveras portátiles se utilizan cuando hay que transportar pocas vacunas. Se debe procurar un tiempo mínimo de transporte y abrirlas solamente cuando sea imprescindible.

Tanto dentro de los contenedores isotérmicos como de las neveras portátiles se introducirán acumuladores de frío (bolsas «ice-pack»), para mantener la temperatura. Se almacenarán con la suficiente anticipación en el congelador para que estén congelados cuando se vayan a utilizar para el transporte. Al sacarlos del congelador deben dejarse a temperatura ambiente durante 1-5 minutos (hasta que aparezcan gotitas de condensación en su superficie) antes de meterlos en los contenedores de transporte, para evitar el excesivo enfriamiento de las vacunas.

Debe instalarse un termómetro y una hoja de registro de temperaturas en el interior del contenedor de transporte, que permita medir y registrar la temperatura en el momento de abrirlo, cuando llega a su destino.

Las vacunas inactivadas no pueden congelarse durante el transporte. Se evitará su contacto directo con los acumuladores de frío o con las paredes de las neveras y contenedores isotérmicos, mediante aislamiento con cartón o papel. Es recomendable hacer el transporte dentro de su propio embalaje.

Se evitará que sean sometidas a temperaturas inferiores a -5°C , realizando el transporte, cuando el frío exterior es extremo, con «ice-pack» llenos de agua a temperatura ambiente, que tratará de prolongar lo más posible «la vida caliente de la vacuna». Se aplica ese concepto al número de horas que un contenedor u otro equipo de transporte mantienen las vacunas a temperaturas superiores a -5°C .

Recomendaciones para el manejo de las vacunas

Se recogen a continuación unas recomendaciones que, sobre el manejo de las vacunas, deben conocer y respetar el personal encargado de los programas de vacunación, así como cualquier profesional que administra vacunas.

—Recepción y almacenamiento:

1. Al recibir un pedido de vacunas se procederá inmediatamente a abrir cada caja y comprobar su contenido. Asegurarse de que las vacunas están frías al

- tacto. Comprobar, si tienen indicadores de temperatura de frío-calor, que durante el transporte no hayan sido sometidas a temperaturas extremas.
2. Si alguna de las vacunas está caliente o si hay duda sobre su estado de conservación, rotularla con «NO UTILIZAR» y almacenarla en las condiciones que requiera, separada de las vacunas en uso. Se procederá a contactar con el laboratorio o el organismo correspondiente para verificar su actividad.
 3. Las vacunas refrigeradas estarán frías pero no congeladas.
 4. La vacuna de polio oral llegará congelada.
 5. La vacuna triple vírica podrá llegar fría o congelada, indistintamente.
 6. Verificar en las vacunas recibidas, su número, lote y fecha de caducidad. Si existe alguna discrepancia entre el pedido realizado y el recibido comunicarlo inmediatamente al distribuidor, al laboratorio u organismo pertinentes.
 7. Congelar o refrigerar inmediatamente las vacunas recibidas, ajustándose estrictamente a los requerimientos de conservación de cada vacuna. Todas las vacunas se conservan en el frigorífico, refrigeradas entre +2°C y +8°C, excepto la vacuna VPO que puede almacenarse congelada, aunque en general se conserva refrigerada al mantener su actividad a esta temperatura.
 8. La vacuna contra la varicela disponible en España Varilrix®, no necesita congelación, se conserva refrigerada entre +2°C y +8°C.
 9. Valorar si el tiempo que ha durado el transporte, desde el punto de salida hasta su recepción, ha sido excesivo (más de 48 horas) y si el producto ha podido ser expuesto durante el mismo a variaciones de temperatura que hayan podido modificar su integridad.
 10. Una vez hecha la recepción de las vacunas se guardarán inmediatamente en el frigorífico o el congelador, ajustándose a las características de cada vacuna y asegurándose de que el almacenamiento se haga rotando el «stock», de forma que las vacunas con fecha de caducidad más próxima sean más accesibles que las de fecha de caducidad lejana, que se utilizarán posteriormente.
 11. Revisar regularmente las fechas de caducidad, con periodicidad diaria o semanal dependiendo del volumen de utilización. Se desecharán inmediatamente las vacunas caducadas para evitar su administración accidental.
 12. Nunca administrar vacunas caducadas.
 13. La fecha de caducidad está expresada habitualmente en mes y año: caduca el último día del mes indicado.
 14. Indicar en las etiquetas de los viales multidosis la fecha y hora en que se han reconstituido o han sido abiertas por primera vez. Los viales abiertos se guardarán todos juntos en una misma bandeja del frigorífico, para tenerlos controlados y prevenir accidentes. Con el fin de evitar errores, no se almacenarán otros medicamentos en el mismo lugar.

—*Vacunas que deben ser retiradas después de su reconstitución:*

1. Los viales multidosis de vacunas que contienen agentes bacteriostáticos pueden utilizarse hasta su fecha de caducidad, siempre que para extraer las dosis se haya hecho con agujas estériles y pinchando el tapón, sin abrir el envase, y no existan signos de contaminación.
2. Retirar rápidamente los viales multidosis abiertos que estén caducados o contaminados.
3. Retirar a las 24 horas de abrirlos, los viales que no contienen agentes bacteriostáticos.
4. Retirar la vacuna triple vírica (SRP) a las 8 horas de reconstituida.
5. Retirar la vacuna contra varicela a los 30 minutos de reconstituida.
6. Retirar las vacunas DTP-Hib a las 24 horas de reconstituidas.

En la **Tabla 5** se resumen las directrices para la manipulación y conservación segura de las vacunas.

Tabla 5. Directrices para la conservación y manipulación de las vacunas

1. Nombrar a un miembro del personal como responsable de la gestión de vacunas.
2. Instalar termómetros de máxima-mínima en la bandeja situada dentro de frigorífico.
3. Leer, registrar y configurar el termómetro cada día.
4. Garantizar el suministro eléctrico ininterrumpido en los frigoríficos y congeladores que contienen vacunas.
5. Utilizar los frigoríficos exclusivamente para las vacunas. No guardar en los mismos alimentos, bebidas ni muestras biológicas.
6. No guardar las vacunas en la puerta del frigorífico.
7. Utilizar y almacenar las vacunas de forma que se garantice rotación del stock
8. Sacar del frigorífico la vacuna sólo en el momento de ir a administrarla.
9. Colocar sistemas de cierre de seguridad en la puerta del frigorífico (velcro).

Normas para la retirada y eliminación de productos biológicos

El personal sanitario que administra y maneja vacunas deben conocer y aplicar las normas de retirada y eliminación de productos biológicos que están legisladas en el país

Una vez finalizada la vacunación, los productos biológicos vivos o inactivados, así como todo el material utilizado, serán adecuadamente desechados para evitar contaminaciones accidentales.

Existen unas normas legales sobre el desecho de material biológico que se respetarán con el material utilizado para las inmunizaciones. La normativa se recoge en Ley de Residuos Tóxicos y Peligrosos 20/1986 («BOE» de 20-V-86) y el Reglamento para la ejecución de la Ley aprobado por 833/1988, del 20 de julio 1988 («BOE» 30-VII-86).

Los residuos vacunales pueden considerarse dentro de los residuos especiales (patológicos o infecciosos), por su capacidad potencial de producir contagios. Así puede ocurrir con los preparados vacunales que contienen cepas vivas atenuadas (tífica oral, VPO, SRP, fiebre amarilla). No sería necesario aplicar esta normativa en el caso de vacunas recombinantes genéticas, de toxoides, conjugadas o inactivadas.

Se incluyen también en este epígrafe los viales con preparado vacunal residual, los algodones usados y los textiles que quedaran manchados con heces, en el caso de administración oral de vacunas atenuadas que puedan producir diarrea en las primeras horas o días postvacunación. De igual modo, se incluyen aquí todo tipo de objetos punzantes, jeringuillas y agujas utilizadas en la aplicación parenteral de preparados con cepas atenuadas viables.

Después del uso, los materiales punzantes se introducirán sin ninguna manipulación en recipientes de un solo uso tipo «biocontenedores de seguridad», que deberán ser de estructura rígida y biodegradables. Las características que definen estos recipientes son las especificadas en la Norma DIN-V-30-739. Constarán de cuerpo y tapa construidas en polietileno de alta densidad o en otros materiales que garanticen la impermeabilidad y estanqueidad, tanto interna como externa, y que puedan ser incinerados sin problemas medioambientales. La tapa permitirá el cierre de forma hermética para evitar salidas y el volumen recomendado será como máximo de 2,5 litros. Llevarán la indicación con símbolo internacional «Biocontaminante» sobre fondo amarillo. Al final se depositarán en bolsa roja de polietileno, con galga de 200, tipo 1,2 que cumplan la normativa UNE-53-147-85.

Si del centro asistencial ya salen sometidos a autoclavado, se eliminarán luego como «asimilables urbanos»; de lo contrario, se entregarán debidamente señalizados a la Empresa de gestión de Residuos Peligrosos concertada, propia o del municipio, para su tratamiento oportuno conforme a las disposiciones legales, tal como cita el punto 2 del artículo 6 de la Ley Básica de Residuos Tóxicos y Peligrosos (Ley 20/86).

Bibliografía

- ABAMSON J; PICKERING, VK: US Immunization Policy. JAMA 2002; 287:505-509.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL (CDC). Notice to Readers: Guidelines for maintaining and managing the vaccine cold chain. MMWR 2003; 52: 1023-1025 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5242.pdf>
- DEPARTMENT OF VACCINES AND BIOLOGICALS WHO. Vaccine preventable diseases: monitoring system summary. 2000 global. Genève: World Health Organization, 2000.
- INDIAN ACADEMY OF PEDIATRICS. «Cold Chain». En: DESAI AB, SHAH RC, DUTTOR A, et al (eds). Immunization Programme in Indian. Need for a change. Indian Academy of Pediatrics. 1990; 48-50
- LALA MK, LALA KR, Thermostability of vaccines. Indian Pediatrics 2003;40:311-319.
- NATIONAL GUIDELINES FOR VACCINES STORAGE AND TRANSPORTATION. Can Commun Dis Rep 1995; 11:1-3

RD FEIGIN. Immunizations for the first decade of new millenium. Sem Pediatr Infect Dis 2002; 13:143-232.

WHO/EPI. Safe Vaccines handling cold chain and Immunizations. A manual for the Newly Independent States. Genève World Health Organization, 1998.

WHO/V&B/01.0.5. Department of Vaccines and Biologicals. Guidelines on the International packaging and shipping of vaccines. Genève: World Health Organization.2001

Recursos en Internet

<http://www.immunize.org/izpractices/index.htm>

<http://www.immunize.org/catg.d/p3035chk.pdf>

<http://www.immunize.org/catg.d/p3036.pdf>

<http://www.immunize.org/catg.d/p3039.pdf>

<http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/4045-Logstica%20vacunal.PDF>

<http://www.cdc.gov/nip/news/poweroutage.htm>

http://www.mpsp.org/mpsp/Boletines/gr_vacunas.htm

http://www.cdc.gov/nip/publications/vac_mgt_book.pdf

<http://www.health.state.mn.us/divs/dpc/adps/ipi/templogc.pdf>

http://www.who.int/vaccines-access/vacman/coldchain/the_cold_chain_.htm

<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9661.pdf>

<http://immunise.health.gov.au/cool.pdf>

<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9804.pdf>

<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9825.pdf>

Preguntas

¿Por qué hay que respetar estrictamente las normas de conservación de las vacunas si éstas conservan su potencia tras ser expuestas al calor ?

Es obligado respetar las normas de conservación de las vacunas dictadas por el fabricante, para poder garantizar que las vacunas administradas conservan su potencia y efectividad.

¿Pueden utilizarse los frigoríficos de uso doméstico para conservar vacunas?

En los frigoríficos de uso doméstico se consiguen temperaturas de +2°C a +8°C, lo que permite conservar la mayor parte de las vacunas. Siempre se tendrán en cuenta las normas de almacenamiento y utilización de dichos frigoríficos cuando se utilizan para conservar vacunas.

Si se ha producido una avería térmica de corta duración ¿pueden administrarse las vacunas afectadas?

Algunas veces si, pero no siempre. Por ello, es imprescindible antes de administrar una vacuna cuya potencia no está garantizada, analizar la misma y en caso de duda retirarla y administrar otra vacuna.

Administración de vacunas: técnicas y procedimientos

Teresa Hernández-Sampelayo Matos

Se define el **acto vacunal** como aquel mediante el cual el paciente recibe una vacuna, administrada por un profesional, con la finalidad de producir una inmunidad específica inducida por el producto administrado. Se incluyen en la definición aquellas actuaciones prevacunales y postvacunales que tienen como objetivo garantizar la correcta realización y la calidad del acto vacunal.

En este capítulo se describen de forma práctica las necesidades humanas y materiales necesarias para asegurar la correcta vacunación así como los procedimientos y técnicas de administración de vacunas.

El acto vacunal puede dividirse en tres fases: a) fase previa a la vacunación en la que se tendrá en cuenta la preparación del personal, el material necesario y la realización de la encuesta prevacunales; b) las propias técnicas y procedimientos vacunales, diferentes según el tipo de vacuna, y la vía de administración; c) la fase postvacunal en la que se considerarán las medidas a tomar con el paciente vacunado, el registro de la vacuna administrada y la eliminación correcta y segura del material utilizado y los residuos generados en la vacunación.

Fase previa a la vacunación

Personal: En todos los Centros de vacunación debe haber una persona designada como responsable de los programas de vacunación y personal sanitario debidamente cualificado y entrenado en lo que son las técnicas de conservación, manipulación y administración de vacunas.

El personal sanitario que vaya a vacunar debe tomar todas las precauciones necesarias para evitar riesgos de transmisión o adquisición de infecciones así como accidentes evitables en el acto de la vacunación. Es obligado lavarse las manos antes y después de vacunar.

No es necesario el uso de guantes, excepto si se tienen lesiones abiertas en las manos o se va a tener contacto con sangre o fluidos corporales potencialmente infecciosos de los niños a los que van a vacunar.

Deben ser conscientes de la importancia que tiene conseguir unas coberturas vacunales elevadas. Para ello es imprescindible no desaprovechar las oportunidades de vacunar. Se procurará ser lo más flexibles posible en cuanto a horarios, facilidades y disponibilidad en los puntos de vacunación.

Encuesta prevacunal: Antes de tomar la decisión de vacunar a un niño o adolescente, el profesional que va a administrar la vacuna debe estar seguro que está indicada, que el paciente o sus padres han sido convenientemente informados de las ventajas y posibles efectos secundarios de la vacuna y que no existe contraindicación para que el sujeto sea vacunado.

La decisión de vacunar se debe basar en tres puntos fundamentales:

1. Valoración del estado físico del sujeto que se va a vacunar, buscando la presencia de signos que sugieran una enfermedad que contraindique la vacunación.
2. Preguntar y valorar si el niño está sano en ese momento y que no presenta cuadro febril agudo grave o moderado que contraindique vacunar.
3. Investigar si existe contraindicación absoluta para ser vacunado, como es la reacción anafiláctica a dosis previas de la vacuna o sus componentes, o que tenga en ese momento una enfermedad aguda grave o moderada. Se investigará así mismo si está en tratamiento agudo o crónico con medicamentos (corticoterapia, quimioterapia, inmunoterapia, etc.) que hagan necesario retrasar la vacunación.

Dada la importancia que tiene la encuesta prevacunal, las Administraciones Sanitarias han elaborado diversos documentos que se aplican en sus programas de vacunación. Básicamente en todos ellos se revisan los siguientes puntos:

1. La existencia de enfermedad infecciosa.
2. La administración reciente de inmunoglobulinas, plasma o sangre.
3. El padecimiento de inmunodeficiencia congénita o adquirida de cualquier índole.
4. Hipersensibilidad a la vacuna o a alguno de sus componentes.
5. Embarazo.
6. Patología neurológica.

En muchos países es necesario tener un consentimiento escrito de los padres o tutores autorizando a vacunar. En España actualmente es suficiente el consentimiento verbal.

En el momento de realizar la encuesta prevacunal se informará a los padres de forma clara y concisa de las ventajas que tiene la vacunación, las características de la enfermedad que va a prevenir, las características de la vacuna que se va a administrar

y sus posibles efectos adversos así como la forma de actuar y dónde acudir en caso de que se produzca una reacción vacunal.

Material: Antes de proceder a la vacunación, diariamente, se comprobará y revisará que el material necesario está disponible y en buen estado:

- Carnet de vacunación del niño.
- Jeringas y agujas estériles de un solo uso.
- Agua estéril y algodón.
- Productos biológicos (vacunas e inmunoglobulinas).
- Dos ampollas de adrenalina a 1:1000.
- Contenedor de plástico rígido para desechar las agujas utilizadas.
- Producto desinfectante para inactivar las vacunas y el material utilizado, en caso que sea necesario.
- Equipo de reanimación cardiopulmonar que será revisado periódicamente para garantizar su correcto funcionamiento y operatividad en caso necesario.

Preparación de las vacunas: normas generales:

- Comprobar que esté disponible y en buen estado todo el material referido en el apartado anterior.
- Comprobar, antes de empezar a vacunar, la temperatura que existe en el interior del frigorífico donde se almacenan las vacunas, revisando los termómetros de máximas y mínimas y las hojas de registro por si se ha producido alguna incidencia que haya podido afectar el estado de conservación de las mismas.
- Todas las vacunas tienen que conservarse refrigeradas en la nevera, no congeladas. Las vacunas SRP y antitifoidea oral además se conservarán protegidas de la luz.
- Revisar el protocolo y la ficha técnica de la vacuna a aplicar, si no se está familiarizado con ella.
- Comprobar las características del producto que se va a administrar:
 - Nombre comercial, forma de presentación, aspecto y dosis.
 - Modo de conservación, y si se han respetado las indicaciones prescritas.
 - Forma de administración: oral, parenteral, intranasal.
 - Técnica de administración: parenteral, subcutánea, intramuscular, intradérmica.
 - Localización anatómica: deltoides, vasto externo, glúteo.
 - Fecha de caducidad. La vacuna es válida hasta el último día del mes en el que el producto caduca.
 - Comprobar al trasluz el aspecto físico de la vacuna por si presenta turbidez, cambios de color o floculación. Floculación es la aparición de partículas blanquecinas en suspensión, que no desaparecen al agitarlas que indican que una vacuna adsorbida ha sufrido temperaturas de congelación por lo que se ha podido inactivar y debe ser desechada.

Tabla 1. Agujas: diámetros y longitudes. Usos y equivalencias

Utilización recomendada	Diámetro × largo (Gauges × pulgadas)	largo × diámetro (milímetros)	Color cono aguja
Subcutánea	27G × 3/4"	18 × 0,4	Gris
Intradérmica	26G × 3/8"	10 × 0,45	Marrón
Subcutánea	25G × 5/8"	16 × 0,5	Naranja
Intramuscular pediátrica	23G × 1"	25 × 0,6	Azul
Intramuscular	22G × 1 1/4"	30 × 0,7	Negra
Intramuscular adultos	21G × 1 1/2"	40 × 0,8	Verde
Intravenosa	21G × 1"	25 × 0,8	Verde
Intramuscular adultos	20G × 1 1/2"	40 × 0,9	Amarilla
Intravenosa	20G × 1"	25 × 0,9	Amarilla
Varios	19G × 1"	25 × 1,1	Salmón (rosa claro)

Fuente: Becton & Dickinson

Tabla 2. Técnicas de vacunación: Lugar anatómico, ángulo de inyección y características de las agujas: calibre, longitud y color

Vía Administración	Lugar anatómico	Ángulo Inyección	Calibre/longitud Gauge/pulgada	Longitud/calibre mm/mm	Color Cono aguja	
Intradérmica	Antebrazo: PPD	15°	25G × 5/8"	16 × 0,5	Naranja	
	Tercio sup. Brazo izdo.: BCG		27G × 3/4"	18 × 0,4	Gris	
Subcutánea	Región deltoidea (niños mayores y adultos)	45°	25G × 5/8"	16 × 0,5	Naranja	
	Región antero-externa del muslo (niños)		27G × 3/4"	18 × 0,4	Gris	
Intramuscular	• Adulto	90°	25G × 5/8"	16 × 0,5	Naranja	
			27G × 3/4"	18 × 0,5	Gris	
	Glúteo		21G × 1 1/2"	40 × 0,8	Verde	
	Deltoides		23G × 1"	25 × 0,6	Verde	
	• Niño		Glúteo	23G × 1"	25 × 0,6	Azul
			Deltoides	23G × 1"	25 × 0,6	Azul
• Niño bajo peso	Vasto externo	25G × 5/8"	16 × 0,5	Naranja		
		23G × 1"	25 × 0,6	Azul		
		22G × 1 1/2"	30 × 0,7	Negra		
		25G × 5/8"	16 × 0,5	Naranja		

—Elegir la aguja adecuada según la vía de administración, la edad del paciente, el lugar anatómico y el tipo de vacuna. Un estudio reciente ha demostrado que las reacciones locales tras la inmunización dependen más de la longitud de la aguja utilizada que de su calibre; siendo menores cuando se utilizan agu-

jas de mayor longitud (23G, 25mm, de cono color azul) que cuando se inyecta con las cortas (25G, 16mm, de cono de color naranja). En las **Tablas 1** y **2** se muestran las características de las agujas y un resumen de las técnicas de vacunación.

- No mezclar varias vacunas en la misma jeringa. Podrá hacerse, exclusivamente, en determinadas vacunas en las que lo indica el laboratorio fabricante.
- Para la limpieza de la piel se utilizará agua destilada, suero fisiológico o antisépticos (clorhexidina al 20%, povidona yodada o agua oxigenada), evitando el alcohol porque puede inactivar las vacunas de virus vivos.
- En un mismo acto vacunal se administrará una inyección por miembro, independientemente de la forma de administración (intramuscular, subcutánea o intradérmica). El motivo es evitar que la reacción local que puede producir cada una de las vacunas se potencie con las otras, modificando de forma imprevisible su absorción.
- Cuando va a administrarse una vacuna liofilizada es importante asegurarse de que la reconstitución es correcta.

Vacunación: técnicas y procedimientos

Preparación del paciente: Tienen que tenerse en cuenta dos puntos antes de proceder a la vacunación de un paciente:

- Limpieza de la piel:* Debe elegirse antes de vacunar una zona de piel sana, que no contenga lesiones cutáneas o hematomas. Se hará la limpieza de piel con un antiséptico, agua destilada o alcohol isopropílico de 70° dejando que se evapore antes de inyectar la vacuna para evitar que se inactive.
- Momento de vacunar:* Debe vacunarse si es posible, por la mañana, para tener el día para vigilar la posible aparición de efectos secundarios. En niños alérgicos se evitará vacunar durante los días de más polinización ambiental.

Vía y técnicas de administración:

- Vía oral:** Es la vía utilizada para administrar algunas vacunas: VPO, antitífica Ty21a, cólera oral; no deben mantenerse a temperatura ambiente, lo que disminuye su eficacia, por lo que se extraerán del frigorífico en el momento de ser administradas.

Se administrarán directamente en la boca si se utilizan viales monodosis. En caso de utilizar envases multidosis se dará la dosis correspondiente en una cucharilla de un solo uso.

Previamente a su administración, se disolverá el componente activo de la vacuna, que se presenta en forma de polvo, en el líquido disolvente.

Tras la vacunación, vigilar la aparición de efectos secundarios durante 15 a 30 minutos, anotándolos en la cartilla de vacunación del niño si así ocurriera.

Tras la vacunación, anotar en la cartilla de vacunación los siguientes datos sobre la vacuna que se acaba de administrar: nombre, número de lote, cantidad administrada, vía de administración, fecha y firma del profesional que la ha administrado.

- **Vía intramuscular:** Se utiliza esta vía para la administración en la masa muscular profunda de un producto biológico (inmunoglobulinas o vacunas). Esta vía está contraindicada en pacientes con diátesis hemorrágica.

Material necesario:

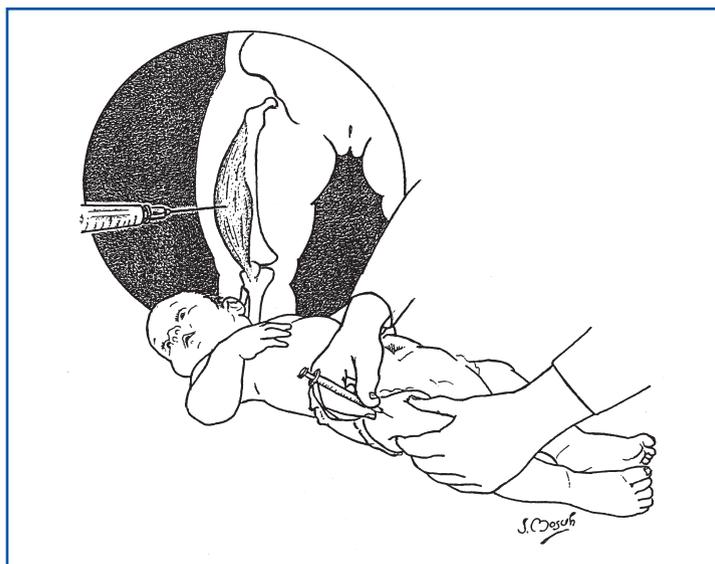
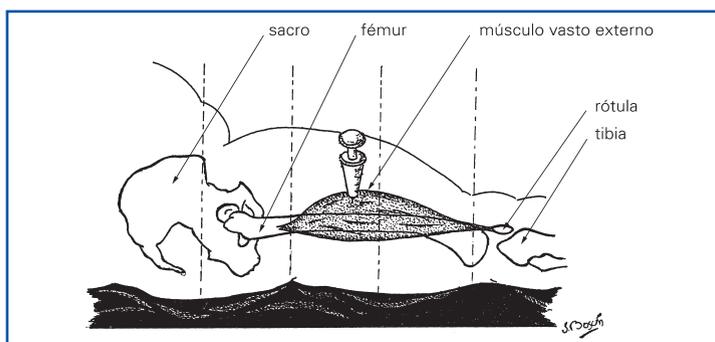
- Jeringa y aguja estériles de un solo uso. El diámetro y longitud de las agujas dependen de la edad del niño y del lugar anatómico donde se va a pinchar (Tabla 1).
- Producto biológico: vacuna.
- Algodón y agua estéril, antisépticos o suero fisiológico para limpieza de la piel.

Procedimiento: Es importante cuando va a aplicarse una vacuna u otro producto biológico realizar de forma adecuada el procedimiento, observando cuidadosamente las siguientes indicaciones:

- Lavado de manos.
- Tener preparado todo el material necesario. Comprobar antes de administrar la vacuna si es la que corresponde, la dosis indicada, su vía de administración, si está en buenas condiciones y la fecha de caducidad.
- Elegir el lugar anatómico donde se va a realizar la inyección. Asegurarse que se inyecta a través de piel intacta. No inyectar donde exista inflamación local, zonas de dolor o anestesia o vasos sanguíneos visibles.
- Limpiar la piel y dejar secar.
- Coger firmemente entre los dedos índice y el pulgar, la masa muscular sobre la que se va a pinchar. Con un movimiento rápido y seguro clavar la aguja en un ángulo de 90°. Relajar la piel, aspirar ligeramente y si no sale sangre inyectar lentamente, si sale sangre sacar la aguja y repetir la inyección en otro lugar. Terminada la inyección retirar rápidamente la aguja, comprimir con un algodón el lugar de la inyección. No practicar masaje sobre la zona de inyección.
- Desechar todo el material utilizado, respetando las normas de recogida de material biológico. Nunca volver a encapuchar la aguja utilizada, tampoco doblarla ni romperla por el riesgo de pinchazos accidentales.
- Lavarse las manos tras concluir el procedimiento.
- Vigilar en los próximos 15-30 minutos si aparece alguna reacción local o sistémica secundaria a la inyección. Si es así, apuntarlo en el carnet de vacunación del niño.
- Anotar en la cartilla de vacunación los siguientes datos sobre la vacuna administrada: nombre, número de lote, cantidad inyectada, vía y lugar de administración, fecha y firma del profesional que la ha puesto.

Modo y lugar de la inyección:

- *Vasto externo:* Esta es la localización indicada para la inyección intramuscular en recién nacidos, lactantes y niños menores de 18 meses.
 - Situarse al niño en decúbito supino, lateral o sentado. El decúbito es la mejor posición por estar el muslo más relajado.
 - Dividir en tres partes el espacio entre el trocánter mayor del fémur y la rodilla, y trazar una línea media horizontal que divida la parte externa del muslo (**Figuras 1 y 2**). El punto de inyección está en el tercio medio, justo encima de la línea horizontal.



Figuras 1 y 2. Técnica de inyección IM en el vasto externo, ángulo de inyección 90°

- En las personas delgadas y en los niños coger la masa muscular entre los dedos, antes y durante la inyección.
- *Deltoides*: Se utiliza en adultos y niños mayores de 18-36 meses en los que el músculo esté desarrollado y sólo si el volumen de líquido que se va a inyectar es pequeño (0,5 mL o menor). En niños menores de 18 meses este músculo está poco desarrollado, no se puede asegurar una buena absorción y por tanto se recomienda pinchar en vasto externo.
- Para localizar el lugar de inyección se traza un triángulo de base en el borde inferior del acromion y el vértice, debajo del lugar de inserción del músculo deltoides (Figura 3). El espacio delimitado por el triángulo es donde se puede inyectar.

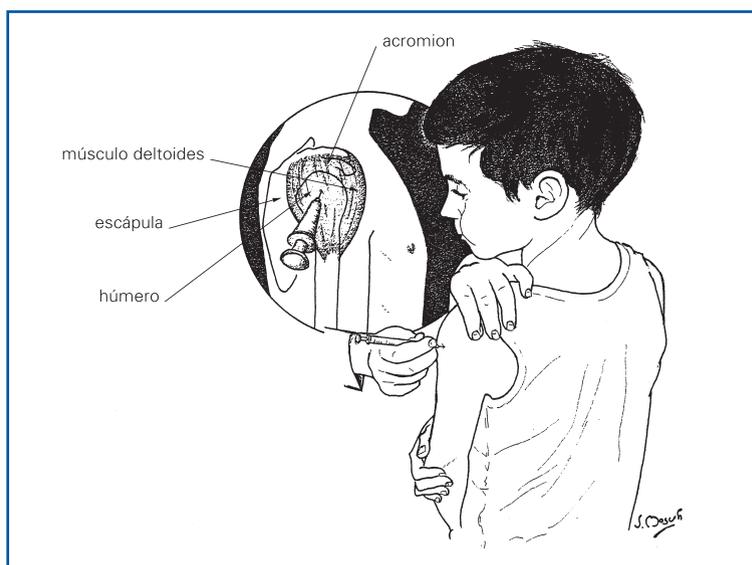


Figura 3. Técnica de inyección IM en músculo deltoides

- El paciente debe estar en decúbito supino o sentado con el brazo flexionado sobre el antebrazo para conseguir la relajación del deltoides.
- *Glúteo*: Se recomienda no utilizar la región glútea como lugar de inyección intramuscular para evitar las complicaciones locales que pueden presentarse (lesión del nervio ciático). Se utilizará excepcionalmente y sólo en mayores de tres años o aquellos que caminen desde al menos un año antes, con el fin de asegurar que tengan un buen desarrollo muscular. Además se ha descrito una menor efectividad de determinadas vacunas (hepatitis B y an-

tirrábica) administradas por esta vía, probablemente debido a la inyección inadvertida en tejido graso profundo.

- El paciente se colocará en decúbito prono o en decúbito lateral con los pies invertidos hacia dentro para conseguir una buena relajación.
- La inyección se realiza en el centro del cuadrante supero-externo de la región glútea (**Figura 4**). El cuadrante se localiza trazando una línea horizontal que va desde el extremo superior del pliegue interglúteo a la cara externa del glúteo y una línea vertical que pase por el centro de ésta.

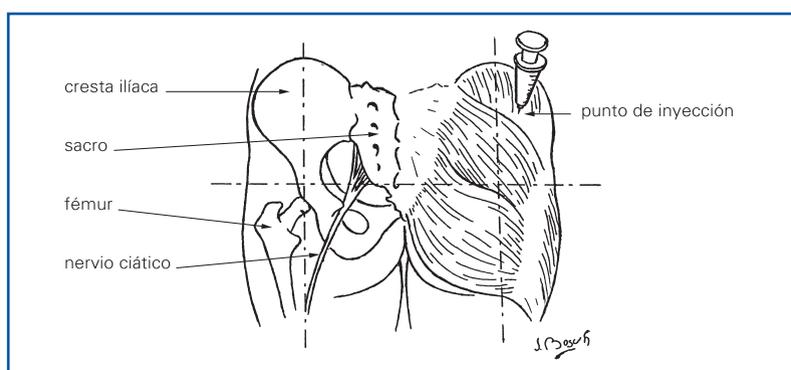


Figura 4. Técnica de inyección IM en músculo glúteo

- Vía subcutánea o hipodérmica:** Es la introducción en el interior del tejido conjuntivo, debajo de la piel, de un producto biológico. Se utiliza para la administración de ciertas vacunas y medicamentos (adrenalina).

Material necesario:

- Jeringa estéril de un solo uso.
- Aguja estéril
- Producto biológico: vacuna.
- Algodón y agua estéril.

Procedimiento:

- Lavarse las manos.
- Preparación del producto biológico, comprobar la dosis que se va a administrar, si está bien conservada y la fecha de caducidad.
- Elegir el lugar de inyección, comprobando que tanto los tejidos superficiales como profundos están sanos y la piel íntegra. Se suele utilizar la región anterolateral del muslo para niños de 0 a 18-36 meses y la región deltoidea en su parte posterior.

Modo y lugar de inyección:

- Limpiar la piel y dejar secar.
- Una vez elegido el punto de inyección se toma un pellizco de la piel y tejido subcutáneo entre los dedos índice y el pulgar. Introducir la aguja con el bisel hacia abajo, con un ángulo de 45° si la aguja es de 16 mm, y de 90°, si es de 13 mm (**Figura 5**).



Figura 5. Técnica de inyección subcutánea o hipodérmica, ángulo de inyección 45°

- Soltar el pellizco. Aspirar lentamente para asegurarse que la aguja no está dentro de un vaso sanguíneo, si esto ocurre sacar la aguja y repetir todo el proceso.
- Inyectar lentamente el producto biológico. Retirar la aguja con un movimiento rápido, secar y hacer un ligero masaje con movimientos circulares para favorecer la absorción del líquido.
- Tirar el material utilizado respetando estrictamente las normas de desecho del material biológico. Nunca encapuchar de nuevo la aguja, doblarla ni romperla por el riesgo de pinchazo accidental.
- Después de administrada la vacuna, lavarse las manos y vigilar durante 15-30 minutos la aparición de reacciones secundarias locales o sistémicas. Si así fuera anotarlas en la cartilla de vacunación del niño, especificando el tipo de reacción, la vacuna administrada, lugar de inyección, vía, lote y fecha de caducidad.
- Tras ser vacunado el niño, se anotarán en su cartilla de vacunación los siguientes datos sobre la vacuna que acaba de recibir: fecha, nombre, lote,

cantidad administrada, lugar de inyección, vía de administración y firma del profesional que la ha administrado.

- Vía intradérmica:** Es la introducción dentro de la dermis de una cantidad mínima (0,01 mL a 0,1 mL) de un producto biológico que será absorbido de forma lenta y local. Se utiliza esta vía para la administración de ciertas vacunas (BCG), hacer test diagnósticos (Mantoux) y para comprobar la sensibilidad del paciente frente a determinados antígenos.

Material necesario:

- Jeringa estéril de tuberculina de un solo uso.
- Aguja estéril
- Producto biológico: vacuna.
- Algodón y agua estéril.

Procedimiento:

- Elegir el lugar de inyección en una zona de piel y tejidos sanos. Se utiliza generalmente, para el test de Mantoux, la cara anterior de antebrazo (**Figura 6**), y para la BCG, el tercio superior del brazo izquierdo, región deltoidea (**Figura 7**).
- Comprobar el producto que se va a administrar, su dosis, vía de administración, estado y fecha de caducidad.

Modo y lugar de inyección:

- Lavarse las manos.
- Limpiar la piel y dejar secar.
- Tras elegir la zona a pinchar (antebrazo o parte superior del brazo), estirar la piel entre el dedo índice y pulgar. Introducir la aguja con el bisel hacia

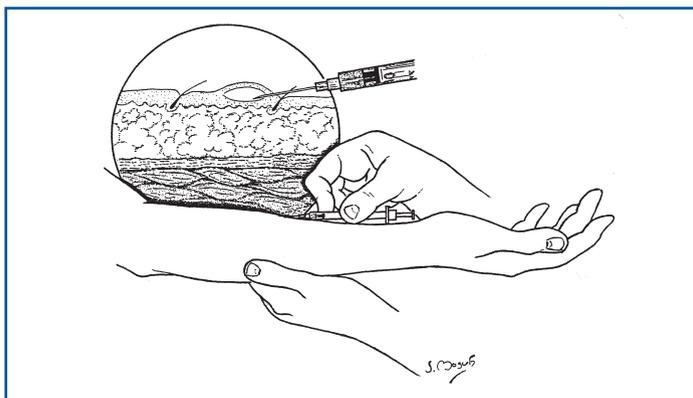


Figura 6. Técnica de inyección intradérmica en antebrazo, ángulo 15°



Figura 7. Técnica de inyección intradérmica en parte superior del brazo, ángulo 15°

arriba en un ángulo de 15° (Figuras 6 y 7) hasta que el bisel desaparece debajo de la piel. Relajar la piel e inyectar lentamente el producto hasta obtener una pápula. La pápula que aparece inmediatamente tras la inyección desaparece espontáneamente en 10 a 30 minutos.

- Esperar unos segundos antes de retirar la aguja para permitir la difusión del producto inyectado. Secar tras retirar la aguja.
- Tirar el material utilizado, respetando las normas sanitarias de desecho de material biológico. Nunca encapuchar, romper ni doblar las agujas por el peligro de pinchazo accidental.
- Vigilar durante un mínimo de 15 minutos, y si es posible 30, la aparición de reacciones adversas locales o sistémicas tras la administración de la vacuna. Si así ocurriera, se anotarán en la cartilla de vacunación del niño, junto con los datos correspondientes a la vacuna.

Tras ser vacunado se anotará en la cartilla del niño los siguientes datos sobre la vacuna: fecha, nombre, número de lote, cantidad administrada, lugar de inyección, vía de administración y firma del profesional que la ha administrado.

—**Punturas múltiples:** Es la técnica que actualmente se utiliza para la aplicación de la vacuna antivariólica. Es un sistema especial de inoculación intradérmica.

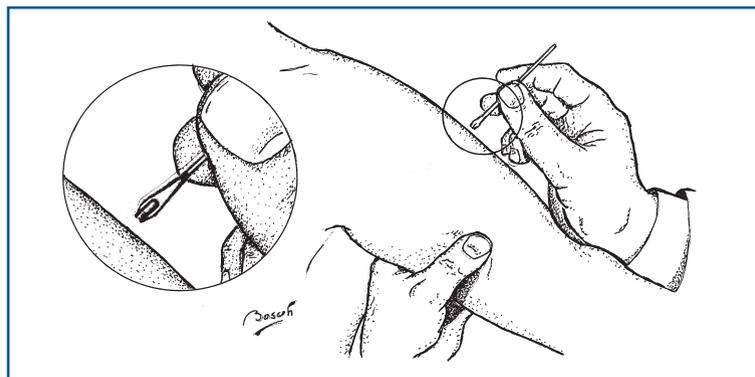


Figura 8. Técnica de vacunación antivariólica con aguja bifurcada

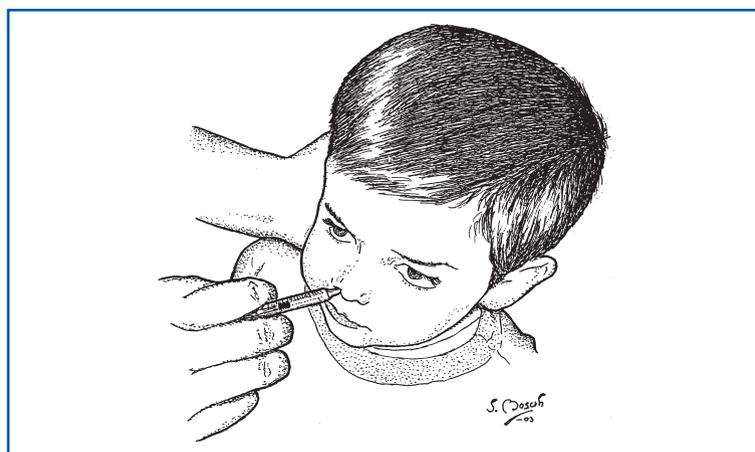


Figura 9. Técnica de administración intranasal mediante jeringuilla sin aguja (vacuna antigripal de virus vivos)

El lugar usual de aplicación es la superficie externa de la parte superior del brazo, en general a nivel de la inserción del deltoides. Se practica mediante una aguja bifurcada, que se posiciona verticalmente a la superficie cutánea (**Figura 8**). Sus puntas se han sumergido previamente en el preparado vacunal, reconstituido para que contenga un mínimo de 10^8 unidades formadoras de pústulas por mL: de este modo se consigue la adherencia, por capilaridad, de unos 0'0025 mL de vacuna a la horquilla distal de la aguja. Con la aguja así preparada, se practican de 5 a 15 rápidas presiones sobre la piel, suficientemente vigorosas para que, en 20 o 30 segundos, aparezcan puntos de sangre en el lugar de la inmunización.

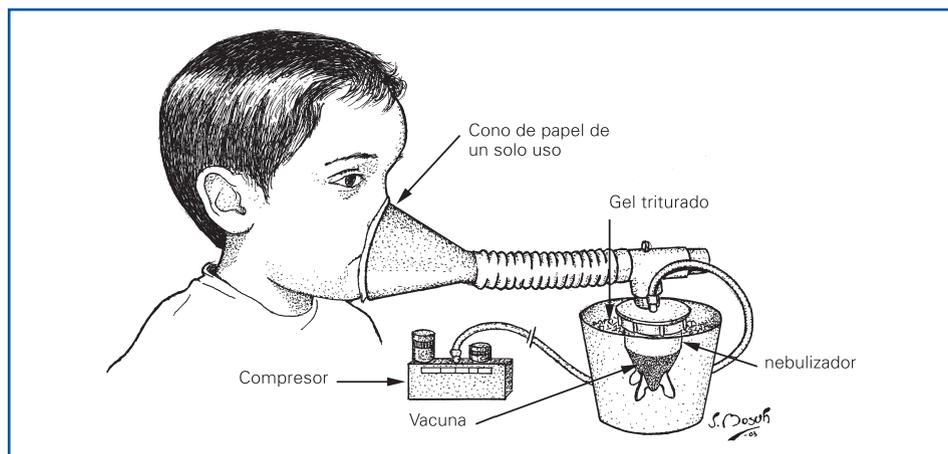


Figura 10. Técnica de administración nebulizada (vacuna del sarampión)

—**Otras formas de administración:** Algunas vacunas se administran por nebulización, bien intranasal (Figura 9) o mediante aerosolización buco-nasal (Figura 10).

En la Tabla 3 se resumen las técnica de administración de vacunas más usuales, en función del producto a administrar, vía de administración, lugar anatómico de la inyección y edad del paciente.

Fase postvacunal

Vigilancia del paciente: El paciente vacunado debe vigilarse durante 15-30 minutos por si aparecieran efectos secundarios que requieran atención médica. La reacción más frecuente es dolor e inflamación local que son leves y transitorias y no requiere tratamiento. Muy infrecuente, pero de gravedad extrema es la reacción anafiláctica que precisa maniobras de tratamiento de shock y reanimación.

Es frecuente en adultos jóvenes que pueda producirse una lipotimia tras la vacunación, generalmente se recuperan rápida y espontáneamente y deben ser diferenciadas de la reacción anafiláctica para no considerar como reacción adversa a la vacuna dicho cuadro, que condicionaría de forma injustificada la administración posterior de otras dosis de vacunas.

Registro del acto vacunal: Una vez administrada la vacuna se registrarán en la cartilla del paciente los siguientes datos: fecha de administración, nombre de la vacuna, número de lote, fecha de caducidad, vía de administración y lugar anatómico, volumen inyectado y firma del profesional que ha vacunado. Se anotará así mismo si se ha producido algún tipo de reacción debida a la vacuna.

Tabla 3. Vía, lugar anatómico y técnicas de administración de vacunas en función de la edad

Vacuna	Vía	Paciente	Lugar	Técnica
DTPe/DTPa DT/Td/T	Intramuscular IM	RN bajo peso	Vasto externo	Pinchar con un ángulo de 90°
Hepatitis A		Niños de 0-12 meses	Vasto externo	
Hepatitis B		Mayores de 12 meses	Deltoides (si está desarrollado)	
Gripe				
Neumococo				
Rabia		Preescolares 12 - 36 meses	Vasto externo Deltoides (si está desarrollado)	
		Escolares Adolescentes Adultos	Deltoides	
SRP VPI	Subcutánea	Niños de 0 - 12 meses	Anterolateral del muslo	Pinchar con un ángulo de 45° (aguja de 16 mm)
Neumococo				
Varicela		Escolares	Región deltoidea	
Fiebre amarilla		Adolescentes		
Meningococo		Adultos		
VPO	Oral	Todas edades	Darla directamente en boca	
Cólera	Oral	Todas edades	Darla directamente en boca	
AntitíficaTy21a		> 6 años		
BCG	Intradérmica	RN Niños Adultos	Tercio superior brazo izquierdo	Pinchar con un ángulo de 15°

Eliminación del material utilizado: Una vez finalizada la vacunación se depositarán las jeringas y agujas utilizadas, así como los envases vacíos, en contenedores rígidos utilizados para recoger y destruir posteriormente los residuos sanitarios, cumpliendo la legislación vigente.

Es importante recordar que no se deben manipular ni encapuchar las agujas utilizadas para evitar accidentes por pinchazo.

Bibliografía

- BALTIMORE R S: «Immunizations». In: JENSON H B, BALTIMORE R S, Pediatric Infectious Diseases, Principles and Practice. Appleton and Lange, Connecticut, 1995; 295-325.
- CDC. Standards for pediatric immunizations practices. MMWR 1993; 42 (RR-5):1-13.
- Comité sur l'immunisation du Québec: «Techniques d'injection et Dossier de l'usager». En: Protocole d'Immunisation. Santé et Services Sociaux du Québec, Québec, 1999.: 59-77.

Consejería de Salud, Consumo y Bienestar Social: Manual de Procedimiento de Información de Reacciones Adversas a Vacunas. La Rioja, 1997.

DIGGLE L, DEEKS J: «Effect of needle length on incidence of local reactions to routine immunisation in infants aged 4 months: randomised controlled trial». Br Med J 2000; 321: 931-933.

GROWASSER J, HESSEL L, BOUCHE B et al. «Longitud de la aguja y técnica de inyección para suministrar de forma eficiente una vacuna intramuscular en lactantes y niños evaluados mediante determinación ecográfica del grosor de la capa subcutánea y muscular». Pediatrics (ed. Esp.), 1997; 44:211-213.

STEINGLASS R, BOYD D, GRABOWSKY M et al. «Safety, effectiveness and case of use of a non-reusable syringe in a developing country immunization programme». Bull WHO 1995; 73: 57-63.

Recursos en Internet

<http://www.health.state.mn.us/divs>

<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9665.pdf>

<http://www.immunize.org/catg.d/p2020.pdf>

Preguntas

¿Por qué no conviene pinchar en el glúteo a los niños menores de un año?

El músculo glúteo en niños que no han empezado a andar está poco desarrollado. La inyección en esa localización puede accidentalmente lesionar el nervio ciático.

¿Puede vacunarse un niño con catarro y fiebre?

Si presenta un cuadro leve, sí puede vacunarse. Sólo está contraindicada la vacunación ante procesos graves o fiebre elevada.

¿Puede inyectarse mezclando en una única jeringa más de una vacuna, para evitar pinchazos?

Generalmente no. Sólo pueden mezclarse en una misma jeringa algunas vacunas específicas preparadas para ello, que el fabricante lo describe en la ficha técnica. Por otra parte existen vacunas combinadas que se presentan como una única vacuna porque la mezcla de los distintos componentes se hace durante el proceso de fabricación, con ellas se consigue con una única inyección vacunar contra varias enfermedades.

¿Debe vigilarse a un niño después de ser vacunado?

Sí, es recomendable vigilarle durante 15-30 minutos en el lugar de vacunación por si apareciera alguna reacción adversa inmediata que requiera atención médica urgente. Los niños con historia de alergia o reacción importantes previas a las vacunas, deben vacunarse siempre en Centros Asistenciales en los que tengan garantizada atención médica, y en caso de que fuera necesario, maniobras de reanimación.

Intervalos de administración de vacunas entre sí y entre vacunas y otros productos inmunobiológicos. Intercambio de preparados vacunales

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

1. Intervalos de tiempo recomendados entre la administración de diversas dosis del mismo antígeno

Algunos productos vacunales requieren la administración de varias dosis con el fin de obtener una adecuada respuesta inmunológica.

Los intervalos de tiempo superiores a lo establecido en el calendario vacunal no reducen las concentraciones finales de anticuerpos, por lo que la interrupción del programa estándar de vacunación no supone que se necesite reiniciar la pauta completa de la vacuna ni que se deban administrar dosis adicionales, simplemente se ha de completar la serie establecida.

La administración de vacunas a intervalos menores del mínimo recomendado puede disminuir la respuesta inmune, por lo que las dosis administradas a intervalos excesivamente cortos no se han de considerar válidas. Por otra parte, en estas circunstancias algunas vacunas pueden dar lugar a un aumento de las reacciones adversas locales o sistémicas (por ejemplo vacunas DT, Td y T), probablemente debido a la formación de complejos antígeno-anticuerpo, y se han de evitar.

2. Intervalos de tiempo recomendados entre la administración de vacunas y de productos con inmunoglobulinas

Vacunas de microorganismos vivos

En general, no se deben administrar simultáneamente con inmunoglobulinas. Constituyen excepciones a esta regla las vacunas de la polio oral, de la fiebre amarilla

y de la fiebre tifoidea preparada con la cepa Ty21a, que pueden darse en cualquier momento antes, después o coincidiendo con productos que contienen inmunoglobulinas sin que disminuya de forma significativa la respuesta inmune.

El intervalo mínimo que ha de transcurrir entre la administración no simultánea de una vacuna de antígeno vivo y una posterior de inmunoglobulina es de dos semanas.

Tabla 1. Intervalos de tiempo recomendados entre la administración de productos con inmunoglobulinas y la posterior administración de vacunas de microorganismos vivos

Producto	Dosis (mg IgG / kg)	Intervalo hasta vacunación de sarampión, triple vírica (SRP) o de varicela
Ig intramusculares (IGIM)		
antitetánica	250 U (10 mg IgG / kg)	3 meses
antihepatitis A	0,02-0,06 mL / kg (3,3-10 mg IgG / kg)	3 meses
antihepatitis B	0,06 mL/kg (10 mg IgG / kg)	3 meses
antirrábica	20 UI/kg (22 mg IgG / kg)	4 meses
antivaricela	125 U/10 kg (20-40 mg IgG / kg)	5 meses
antisarampión	0,25 mL / kg (40 mg IgG / kg)	5 meses
contacto inmunocompetente	0,50 mL / kg (80 mg IgG /kg)	6 meses
contacto inmunodeprimido	0,50 mL / kg (80 mg IgG /kg)	6 meses
Ig intravenosa (IGIV)		
polivalente		
a dosis estándar	300-400 mg IgG / kg	8 meses
a dosis alta	1 g IgG / kg	10 meses
a dosis muy alta	2 g IgG / kg	9-11 meses
hiperinmunes		
anticitomegalovirus	150 mg IgG / kg (máximo)	6 meses
antivaricela-zóster	100 mg IgG / kg	6 meses
antihepatitis B	12 mg a 1 g (dosis total, variable según indicación) ¹	se desconoce
Sangre y hemoderivados		
hematíes lavados	10 mL / kg (casi sin IgG)	0
hematíes con adenina-suero salino	10 mL / kg (10 mg IgG / kg)	3 meses
concentrado de hematíes	10 mL/ kg (20-60 mg IgG / kg)	5 meses
sangre completa	10 mL / kg (80-100 mg IgG / kg)	6 meses
plasma o plaquetas	10 mL/ kg (160 mg IgG / kg)	7 meses
Anticuerpos monoclonales		
antivirus respiratorio sincitial (Palivizumab)	—	0

¹ Para indicaciones y dosis ver Capítulo Inmunoterapia pasiva.

En caso de administrar primero inmunoglobulinas, el tiempo que ha de pasar hasta poder dar una vacuna de microorganismos vivos depende del virus contenido en la vacuna (sarampión o varicela) y de la dosis (**Tabla 1**). Los anticuerpos monoclonales contra un microorganismo concreto sólo interfieren con las vacunas que contienen ese microorganismo.

Vacunas de microorganismos inactivados y de toxoides

No hay inconveniente en administrar inmunoglobulinas antes, después o simultáneamente. En este último caso, se debe poner la vacuna y la inmunoglobulina en lugares anatómicos distintos.

3. Intervalos de tiempo recomendados entre la administración diferentes vacunas

En la **Tabla 2** se resumen los lapsos de tiempo mínimos que han de transcurrir entre dosis de diferentes vacunas según su composición (tipo de antígeno)

Tabla 2. Intervalos de tiempo recomendados entre la administración de diferentes vacunas

Tipos de antígenos administrados	Intervalo mínimo entre dosis
Dos o más antígenos inactivados	Se pueden administrar simultáneamente o con cualquier intervalo entre dosis
Antígenos inactivados y vivos	Se pueden administrar simultáneamente o con cualquier intervalo entre dosis
Dos o más antígenos vivos ¹	Se pueden administrar simultáneamente o separadas al menos 4 semanas

¹ Las vacunas vivas orales (VPO, fiebre tifoidea Ty21a) se pueden administrar simultáneamente o con cualquier intervalo antes o después de las vacunas inactivadas o vivas parenterales.

Las vacunas inactivadas no interfieren con la respuesta inmune a otras vacunas inactivadas o a vacunas de microorganismos vivos, por lo que pueden administrarse en cualquier momento antes, después o simultáneamente unas de otras.

En teoría, en caso de que no se administren de forma simultánea, la respuesta inmune a una vacuna de antígeno vivo podría verse disminuida por la administración de otra vacuna de antígeno vivo con un intervalo menor de 28 días, aunque no hay datos que avalen este concepto. De todas formas, si no se administran simultáneamente, es preferible espaciar las administraciones al menos cuatro semanas.

No hay inconveniente en administrar dos vacunas de antígenos vivos de manera simultánea, y en el caso de las vacunas de la polio oral y triple vírica hay pruebas de que se pueden dar también en cualquier momento antes o después.

Bibliografía

- CDC. «Combination vaccines for childhood immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». MMWR 1999; 48(No. RR-5):1-15.
- CDC. «Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines - United States, 1995-1999». MMWR 2001; 50:1058-61.
- CDC. «General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». MMWR 2002; 51(No. RR-2): 1-35.
- GONZÁLEZ DE ALEDO A. «Compatibilidad de vacunas». An Esp Pediatr 1998; 49; 107-108.
- SIBER GR, WERNER BC, HALSEY NA. «Interference of immune globulin with measles and rubella immunization». J Pediatr 1993; 122: 204-11.

Recursos en Internet

- <http://www.fisterra.com/Vacunas/intro.htm#tiempo>
<http://www.cdc.gov/nip/recs/child-schedule.htm#catchup>
http://www2a.cdc.gov/nip/scheduler_le/default.asp
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5102.pdf>
<http://www.cispimmunize.org/2004Catch-upSchedule.pdf>

Preguntas

Niña de 4 años, inmigrante procedente de un país latinoamericano que en su país de origen recibió dos dosis de vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina (DTP). Cuando llegó a España, a los 2 años de edad, se le administraron otras dos dosis de esa vacuna, con 6 semanas de intervalo entre ellas. Desde entonces no ha vuelto a acudir a su centro de salud (cuando tiene algún «problema» va a un servicio de urgencias hospitalario, ya que la madre trabaja durante las horas del pediatra del centro de asistencia primaria).

Puesto que nunca se ha conseguido administrarle una «serie primaria completa», de tres dosis, ¿se le debería intentar ahora de nuevo, si hace falta poniendo el caso en manos de la Asistencia Social o la Dirección General de la Infancia?

No, no se requiere más que la dosis de refuerzo de los 3-6 años, que dada la dificultad de la madre para ir al pediatra de asistencia primaria se debe administrar en cuanto se pueda, hoy mismo si no hay una contraindicación formal. Los intervalos

entre dosis superiores a lo «establecido» no reducen la concentración final de anticuerpos ni la eficacia clínica, por lo que no hay que reiniciar la pauta, sino simplemente completarla.

Lactante de 4 meses al que se le ha administrado la segunda dosis de vacuna frente al meningococo C a las 3 semanas de la primera, por error. Para considerar que hemos efectuado la vacunación correcta, ¿debemos simplemente retardar la tercera dosis hasta pasados unos 3 meses desde la segunda dosis, para compensar?

No, lo que hay que hacer es administrar otra dosis al cabo de un mínimo de 4 semanas desde la primera dosis, y esperar a partir de ese momento entre 4 y 8 semanas para administrar la tercera dosis.

Niño de 15 meses, a quién a los 12 meses se le administró inmunoglobulina endovenosa por presentar una enfermedad de Kawasaki. No ha quedado coronariopatía residual, y el niño está actualmente sano. ¿Se le puede administrar la dosis correspondiente de vacuna triple vírica?

No aún. Esta se debe demorar 11 meses desde la administración de inmunoglobulinas por la enfermedad de Kawasaki, ya que en el tratamiento de esta entidad se emplean dosis muy altas de inmunoglobulina endovenosa (del orden de 2 g de IgG/kg), cuya presencia en suero interfiere con la respuesta inmune frente a la vacuna de virus vivos atenuados durante un largo período de tiempo. En esta situación concreta, se ha comprobado que, como media, es de 11 meses.

Niña de 15 meses que está recibiendo profilaxis frente a la infección por virus respiratorio sincitial (VRS) con palivizumab (anticuerpos monoclonales específicos), por segundo año consecutivo. La niña nació a las 26 semanas de gestación, tuvo una enfermedad de las membranas hialinas y presenta una displasia broncopulmonar grave que ha requerido tratamiento con corticoides inhalados hasta hace 3 meses y que aún recibe tandas de broncodilatadores inhalados periódicamente. ¿Se le puede administrar la vacuna triple vírica ya?

Sí. A no ser que exista alguna contraindicación concreta frente a alguno de los compuestos presentes en esa vacuna (lo cual no parece ocurrir en este caso), no hay ninguna razón para demorar la aplicación de la vacuna triple vírica a esta niña. Los anticuerpos presentes en el palivizumab son monoclonales y exclusivos frente al VRS, por lo que no interfieren con la respuesta a las vacunas.

Intercambiabilidad, simultaneidad y compatibilidad de las vacunas

Javier de Aristegui Fernández

Simultaneidad de la administración vacunal

La evidencia experimental de la administración simultánea y la extensa experiencia clínica han consolidado la base científica para poder administrar vacunas simultáneamente, es decir, durante la misma visita médica, utilizando lugares anatómicos diferentes y jeringas individualizadas para cada vacuna a administrar.

En casos concretos, es importante poder administrar simultáneamente todas las vacunas, por ejemplo en los programas de la vacunación infantil, porque la administración simultánea aumenta la probabilidad de que un niño se inmunice completamente a la edad apropiada. La administración simultánea también es importante en el caso de viajes inminentes al extranjero en cuyos países de destino sea necesario protegerse de enfermedades prevenibles por vacunación. Administrar combinadamente la vacuna triple vírica (SRP) permite obtener los mismos resultados que la administración simultánea o diferida de las vacunas del sarampión, rubéola y parotiditis. Administrar los antígenos por separado daría lugar a retrasar la protección para los componentes diferidos. La respuesta inmune a la vacuna triple vírica (SRP) y a la vacuna de la varicela administradas el mismo día es idéntica a la respuesta que se obtiene si las vacunas son administradas con un mes de intervalo.

No existe ninguna evidencia de que la vacuna oral antipoliomielítica (VPO) interfiera con las otras vacunas vivas parenteralmente administradas, por lo que la vacuna VPO puede administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo de tiempo antes o después de otras vacunas vivas parenterales (triple vírica, BGG, etc.).

No existen datos con respecto a la inmunogenicidad de la vacuna tifoidea oral Ty21a cuando se administra concurrentemente o en el plazo de 30 días con otras vacunas de virus vivos. En ausencia de tales datos, si esta indicada la vacunación contra la tifoidea, no debe retrasarse por la administración de vacunas de virus vivos.

De la misma manera puede asegurarse que la administración simultánea de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos con la vacuna inactivada antigripal no interfiere la respuesta inmune de ambas vacunas, ni incrementa la reactividad de las mismas; esto es importante en programas de vacunación del adulto en los que pueda estar indicada la administración de ambas vacunas.

La vacuna de la hepatitis B administrada con la vacuna contra la fiebre amarilla es tan segura e inmunogénica como cuando estas vacunas se administran por separado.

Igualmente la vacuna antisarampionosa y la vacuna contra la fiebre amarilla se han administrado con seguridad en la misma visita, sin observarse reducción de la inmunogenicidad de cada uno de los componentes antigénicos.

Dependiendo de las vacunas administradas en el primer año de la vida, los niños de 12-15 meses de edad pueden recibir más de 7 inyecciones durante una sola visita (SRP, varicela, Hib, neumocócica conjugada, difteria, tétanos y tos ferina acelular, VPI, y vacunas de la hepatitis B).

Las vacunas individualizadas nunca deben ser mezcladas en la misma jeringuilla a menos que sean específicamente aprobadas para poder mezclarse.

Intercambiabilidad de preparados vacunales

Las vacunas frente a una misma enfermedad que contienen los diferentes preparados comerciales de un mismo fabricante tienen una eficacia y seguridad equivalente. Por consiguiente, las nuevas formulaciones de vacunas combinadas se pueden intercambiar sin problemas con formulaciones monovalentes o combinaciones previas del mismo fabricante.

Sin embargo, existen numerosas vacunas contra una misma enfermedad procedentes de diversos fabricantes, las cuales no son generalmente idénticas entre sí. Los distintos fabricantes utilizan diversos procesos de producción, y sus productos pueden contener una cantidad de antígeno diferente por dosis o ser diferentes los estabilizantes, preservantes, diluyentes, conservantes, etcétera. En términos generales, puede aceptarse que no hay inconveniente en administrar a una misma persona vacunas frente a una enfermedad determinada que procedan de diferentes fabricantes, cuando se precisen dosis sucesivas en el calendario de vacunaciones. De esta manera, se acepta que pueden intercambiarse el uso de vacunas de hepatitis A, de hepatitis B y de Hib, tanto monovalentes como en combinación, procedentes de diferentes laboratorios farmacéuticos, tanto en las dosis primarias de vacunación como en las dosis de refuerzo.

Sin embargo, se recomienda utilizar vacunas acelulares de tos ferina del mismo fabricante, al menos en las dosis primarias, hasta que se disponga de estudios que demuestren que el intercambio es válido. En caso de que no fuera posible la utilización

de estas vacunas del mismo fabricante, si se recomienda el intercambio ya que es más importante el beneficio de la vacunación que el hipotético riesgo de incompatibilidad entre marcas diferentes.

Las vacunas combinadas

Los progresos en la elaboración de nuevas vacunas y la necesidad de simplificar los programas de vacunación condujeron desde hace tiempo a asociar entre ellos las vacunas usuales. A partir de 1959, en Francia, la vacuna DTCoq permitió extender más rápidamente la protección contra la tos ferina debido al carácter obligatorio de los antígenos D y T. Las vacunas asociadas mejoran la aceptabilidad, reducen los pinchazos y permiten aumentar la cobertura vacunal.

Se distingue:

- las vacunas combinadas, dónde las distintas vacunas se mezclan en una misma jeringuilla, a veces de forma extemporánea;
- las asociaciones vacunales simultáneas, donde las distintas vacunas se administran en el mismo momento y a la misma persona, pero en lugares separados.

Las asociaciones ocasionales se utilizan en caso de retraso en la ejecución del calendario o riesgo particular, y se inyectan las vacunas en lugares separados:

- la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) puede asociarse el mismo día a la vacuna DTP / DTPa y a la vacuna VPO / VPI;
- la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) puede asociarse el mismo día a la vacuna contra el *Haemophilus influenza* tipo b (Hib);
- la vacuna BCG puede administrarse el mismo día que cualquier otra vacuna.

En los viajeros, algunas dificultades de tiempo pueden traer a asociaciones vacunales de oportunidad: la vacuna contra la fiebre amarilla puede asociarse en lugares separados con la vacuna BCG, el DTP, la vacuna contra el meningococo A + C, la vacuna contra la poliomielitis y la vacuna antitetánica. La vacuna contra la fiebre tifoidea puede asociarse a las vacunas antitetánica, poliomielítica, meningococo A + C, sarampión, DTP/DTPa. Por el contrario, se desaconseja la asociación de la vacuna contra la fiebre amarilla y la vacuna anticolérica.

¿Puede administrarse más de una inyección vacunal al mismo tiempo?

Las vacunas recomendadas actualmente por las Autoridades Sanitarias Españolas en el calendario vacunal de la infancia pueden ser administradas simultáneamente el mismo día, sin riesgo de reactividad incrementada, ni de interferencia inmunológica. Es muy importante tener en cuenta que las vacunas se administrarán en jeringas separadas y en diferentes lugares anatómicos

Al administrar simultáneamente varias vacunas ¿Cuántos pinchazos pueden administrarse al mismo tiempo en una pierna o brazo?

Debe administrarse preferentemente una única inyección por pierna o brazo.

Sin embargo, en algunas ocasiones (catch-up, oportunidad, calendario, etc.) pueden administrarse 2 inyecciones en la misma pierna o brazo el mismo día, separándolas una de otra una distancia mínima de 2,5 cm.

En la edad pediátrica ¿Cuál es el volumen máximo total que se puede administrar en la misma inyección vacunal?

Preferentemente la cantidad máxima total ha administrar en una inyección vacunal es de 0,5 mL, aunque excepcionalmente puede administrarse 1 mL.

¿Son compatibles en la misma visita la administración de vacunas combinadas hexavalentes y las vacunas conjugadas de meningococo C?

En la **Tabla 1** se muestran las vacunas combinadas hexavalentes, las vacunas antimeningocócicas C conjugadas y la vacuna antineumocócica heptavalente conjugada que está disponible en España. No con todas ellas entre sí se han realizado ensayos clínicos de compatibilidad. Entre los realizados destaca el siguiente:

Tabla 1. Vacunas combinadas hexavalentes, antimeningocócicas C conjugadas y antineumocócica conjugada heptavalente, disponibles en España

Vacunas combinadas hexavalentes (composición antigénica)	Vacunas antimeningocócicas C conjugadas (proteína transportadora)	Vacuna antineumocócica heptavalente conjugada (proteína transportadora)
Infanrix Hexa® (DTPa- HB- VPI /Hib)	Meningitec® (CRM ₁₉₇)	Prevenar® (CRM ₁₉₇)
Hexavac® (DTPa- HB- VPI- Hib)	Menjugate® (CRM ₁₉₇)	—
	NeisVac - C® (Toxoide tetánico)	—

En un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico nacional (Tejedor JC, et al) se incluyeron 452 niños sanos divididos en 2 grupos. El grupo 1 compuesto por 228 niños recibieron la vacuna combinada hexavalente Infanrix Hexa® y simultáneamente la vacuna antimeningocócica C conjugada Meningitec® a los 2, 4 y 6 meses de edad. El grupo 2 compuesto por 224 niños recibió la vacuna combinada hexavalente Infanrix Hexa® a los 2, 4 y 6 meses de edad y la vacuna antimeningocócica C conjugada Meningitec® a los 3, 5 y 7 meses. La respuesta inmune se evaluó un mes después de la 3.^a dosis (mes 7) y se controló la reactividad local y general du-

rante 4 días tras la administración de las vacunas. Los resultados de inmunogenicidad se muestran en la **Tabla 2**, en la se observa que no existen diferencias significativas entre grupos en la respuesta inmune de los antígenos administrados en el porcentaje de seroprotegidos (SP) ni en los títulos medios geométricos (TMGs) alcanzados. Tampoco se observaron diferencias en la reactogenicidad local ni general cuando se compararon ambos grupos, tal y como se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 2. Respuesta inmunológica a los antígenos vacunales en la administración simultánea o diferida de las vacunas Infanrix Hexa® y Meningitec® en niños sanos

Grupo de estudio (n = 452)	% SP (TMGs) Difteria Tétanos ≥ 0,1 UI/mL	% SP (TMGs) Tos ferina TP (58,8) FHA (295,1) PRN (162,3)	% SP (TMGs) Polio ≥ 8 (997,2)	% SP (TMGs) Anti-HBs ≥ 10 mUI/mL (1.013)	% SP (TMGs) PRP (Hib) ≥ 0,15 µ/mL (4,699)	% SP (TMGs) ASB (Meningococo) ≥ 1/ 8 (1.373)
Grupo 1 n = 228 Vacunas simultáneas	100 D (3,666) T (2,405)	99,4 TP (58,8) FHA (295,1) PRN (162,3)	99,5 (997,2)	97,8 (1.013)	99,1 (4,699)	99,5 (1.373)
Grupo 2 n = 224 Vacunas diferidas	100 D (9,620) T (1,974)	99,3 TP (52,2) FHA (245,1)	99,5 (811,6) PRN (160,7)	99,1 (1.108)	99,1 (4,382)	100 (2.257)

% SP: Porcentaje de seroprotegidos. (TMGs): Títulos medios geométricos. TP: Toxina Pertussis. FHA: Hemaglutinina Filamentosa. PRN: Pertactina. Anti-HBs: Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. PRP: Polisacárido capsular del *H. influenzae* b (polirribosil-ribitol-fosfato). ASB: Actividad sérica bactericida contra el meningococo C

Fuente: Tejedor JC, et al. ESPID April 2003. Taormina, Sicilia

Tabla 3. Reactogenicidad local y general a los antígenos vacunales en la administración simultánea o diferida de las vacunas Infanrix Hexa® y Meningitec®

Grupo Vacunal	Vacunas	% de sujetos Dolor (grado 3)	% de sujetos Rubor (≥ 20 mm)	% de sujetos Hinchazón (≥ 20 mm)	% de sujetos T. ^a ≥ 38,5°C (≥ 39,5°C)
Grupo 1 Vacunas simultáneas	Infanrix Hexa® Meningitec®	15,6 (0,7) 11,0 (0,7)	24,5 (1,3) 14,4 (1,1)	17,5 (2,8) 9,5 (1,3)	2,3 (0,1)
Grupo 2 Vacunas diferidas	Infanrix Hexa® Meningitec®	19,4 (0,9) 9,4 (0,1)	33,0 (4,0) 21,3 (1,4)	23,4 (4,3) 12,8 (1,3)	2,3 (0,3) 1,7 (0,0)

Fuente: Tejedor JC, et al. ESPID April 2003. Taormina, Sicilia

La conclusión del estudio referido permite afirmar que la administración simultánea de la vacuna combinada hexavalente Infanrix-Hexa® y la vacuna antimeningocócica C conjugada Meningitec®, en puntos diferentes de inyección: 1.º) no modifica significativamente la respuesta inmune (% de seroprotegidos -SP-, y TMGs) a los antígenos administrados en comparación a la administración diferida de ambas vacunas, y 2.º) no se incrementa la reactogenicidad local ni general.

En vista de los resultados obtenidos en el trabajo anteriormente comentado podría deducirse que la administración simultánea de la vacuna Infanrix Hexa® con la vacuna Menjugate® (que contiene la misma proteína transportadora -CRM₁₉₇- que la vacuna Meningitec®) daría lugar a los mismos resultados de compatibilidad entre ambas vacunas, aunque este estudio no ha sido llevado a cabo. Con respecto a otras posibles combinaciones entre las diferentes vacunas combinadas hexavalentes existentes y la administración simultánea de las otras vacunas antimeningocócicas C conjugadas disponibles, no existen otros trabajos publicados en la literatura internacional que hayan evaluado la compatibilidad inmunológica ni la seguridad.

¿Es compatible la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente y las vacunas combinadas hexavalentes en la misma visita?

Existen dos estudios internacionales (Sänger R, et al, Schmitt HJ, et al, 2002 y 2003), abiertos, multicéntricos y aleatorizados en los que se compararon la administración simultánea de la vacuna combinada hexavalente Infanrix Hexa® y la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente Prevenar®, con la administración única de la vacuna combinada hexavalente Infanrix Hexa® (Tabla 4), en ambos se observaron que no existían diferencias significativas entre grupos en la respuesta inmune a los antígenos administrados (Tablas 5 y 6). En estos estudios la frecuencia de reacciones locales fueron equivalentes entre grupos, sin embargo en ambos estudios la existencia

Tabla 4. Características del diseño de los estudios realizados con la administración simultánea de la vacuna combinada hexavalente Infanrix Hexa® y la vacuna antineumocócica heptavalente conjugada Prevenar®

Sänger R et al. 3rd WSPID Nov. 2002. Santiago, Chile, page 46

Número de niños sanos = 345.

Esquema vacunal: 3, 4, 5 meses

Aleatorización: 1/1

Grupo 1: Infanrix Hexa®. (n = 170)

Grupo 2: Infanrix Hexa® + Prevenar®. (n = 175)

Schmitt HJ et al. 42nd ICAAC. Setp 2002. Abstract G-835. Page 242

Número de niños sanos = 252.

Esquema vacunal: 2, 3, 4 meses

Aleatorización: 1/1

Grupo 1: Infanrix Hexa®. (n = 121)

Grupo 2: Infanrix Hexa® + Prevenar®. (n = 124)

Tabla 5. Respuesta inmunológica a los antígenos vacunales de la vacuna Infanrix Hexa[®] administra sola o simultáneamente con la vacuna Prevenar[®] en niños sanos

Antígeno Vacunal	Infanrix Hexa [®] (1) TMGs (% SP)	Infanrix Hexa [®] + Prevenar [®] (1) TMGs (% SP)	Infanrix Hexa [®] (2) (% SP)	Infanrix Hexa [®] + Prevenar [®] (2) (% SP)
Difteria (≥ 0,1 UI/mL)	1,429 (100)	2,344 (100)	(99,1)	(100)
Tétanos (≥ 0,1 UI/mL)	1,710 (100)	1,390 (100)	(100)	(100)
Anti-HBs (≥ 10 mUI/mL)	462 (97,8)	376,9 (97,9)	(99,1)	(96,4)
PRP (≥ 0,15 µ/mL)	2,274 (95,7)	1,590 (93,6)	(91,0)	(93,9)
Polio (≥ 8)	335,8 (99,3)	319,1 (99,6)	(99,4)	(99,7)
Tos ferina				
TP	51,7 (100)	44,3 (100)	(91,9)	(98,3)
FHA	141,8 (97,8)	140,8 (94,8)	(89,2)	(85,1)
PRN	150,1 (97,8)	119,2 (95)	—	—

% SP: Porcentaje de seroprotegidos. (TMGs): Títulos medios geométricos. TP: Toxina Pertussis. FHA: Hemaglutinina Filamentosa. PRN: Pertactina. Anti-HBs: Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. PRP: Polisacárido capsular del *H. influenzae* b (polirribosil-ribitol-fosfato).

Fuente: (1) Sängner R et al. 3rd WSPID Nov. 2002. Santiago de Chile

(2) Schmitt H et al. 42nd ICAAC. Setp 2002. Abstract G-835. Page 242

Tabla 6. Respuesta inmunológica a los antígenos vacunales de la vacuna Prevenar[®] administra sola o simultáneamente con la vacuna Infanrix Hexa[®] en niños sanos

Serotipo / serogrupo neumocócico	Infanrix Hexa [®] TMGs (≥ 0,05 µ/mL)	Infanrix Hexa [®] + Prevenar [®] TMGs (≥ 0,05 µ/mL)
4	0,03	3,97
6 B	0,03	0,91
9 V	0,04	3,21
14	0,10	4,65
18 C	0,04	3,21
19 F	0,06	3,72
23 F	0,04	2,10

(TMGs): Títulos medios geométricos.

Fuente: Sängner R et al. 3rd WSPID Nov. 2002. Santiago de Chile.

de fiebre fue superior en el grupo de niños que recibieron ambas vacunas simultáneamente en comparación con el grupo de niños que recibió únicamente la vacuna hexavalente.

En otro estudio, (Olivier C, et al, 2002) en el que se vacunaron 257 niños sanos con un esquema vacunal de tres dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad, y en el que se aleatorizaron 1/1 en dos grupos los pacientes, en los que el grupo 1 (n=131) recibió la vacuna combinada hexavalente Hexavac[®] y el grupo 2 (n=126) recibió simultáneamente la vacuna combinada hexavalente Hexavac[®] con la vacuna antineumocócica heptavalente conjugada Prevenar[®], se evaluó la inmunogenicidad entre grupos para la respuesta a los antígenos administrados, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Se observó un descenso de 5,6 puntos porcentuales en el porcentaje de seroprotegidos para la hepatitis B en el grupo de niños que recibieron ambas vacunas simultáneamente en comparación con el grupo de niños que solo había recibido la vacuna hexavalente (Tabla 7). La reactogenicidad local fue similar entre ambos grupos, pero no así la reactogenicidad general referente a la temperatura, ya que la existencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fue más frecuente en el grupo de niños que recibió ambas vacunas simultáneamente.

Tabla 7. Respuesta inmunológica a los antígenos vacunales de la vacuna Hexavac[®] administra sola o simultáneamente con la vacuna Prevenar[®] en niños sanos

Antígeno vacunal	Hexavac [®] % SP	Hexavac [®] + Prevenar [®] % SP
Difteria	99	98,9
Tétanos	100	100
Anti-HBs	93,6	87,9
PRP	92,6	96,7
Polio	98,3	97,4
Tos ferina		
TP	96,8	96,7
FHA	96,8	93,4

% SP: Porcentaje de seroprotegidos. TP: Toxina Pertussis. FHA: Hemaglutinina. Anti-HBs: Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. PRP: Polisacárido capsular del *H. influenzae* b (polirribosil-ribitol-fosfato).

Fuente: Olivier C. et al. 42nd ICAAC. Setp 2002. Abstract G-836. Page 242

Recientemente en 2003 se han comunicado dos nuevos estudios sobre simultaneidad de vacunas hexavalentes y vacuna Prevenar[®]. Uno de ellos, (Esposito S, et al, 2003) se trata de un estudio prospectivo en el que se evalúa la reactogenicidad de la administración simultánea de una de las vacunas hexavalentes (Infanrix Hexa[®] o Hexavac[®]) con la vacuna Prevenar[®] en niños sanos con pauta de 3 dosis en primovacunación. Los resultados de reactogenicidad muestran un discreto mejor perfil de re-

actogenicidad en la pauta simultánea de Infanrix Hexa[®] con Prevenar[®], que con la pauta simultánea de Hexavac[®] con Prevenar[®].

El otro estudio comunicado (Schmitt HJ et al, 2003) estudia la inmunogenicidad y reactogenicidad de la administración simultánea de Infanrix Hexa[®] y Prevenar[®] como cuarta dosis en dosis de refuerzo (12-15 meses de edad). Los resultados de inmunogenicidad se muestran en la **Tabla 8** en la que se observa que no existen diferencias en la respuesta inmune a los antígenos administrados en el grupo de estudio (Infanrix Hexa[®] y Prevenar[®] simultáneamente), cuando se compara con el grupo control (Infanrix Hexa[®] solamente). La reactogenicidad en la evaluación febril (T.^a \geq 38°C) fue superior en el grupo de estudio (50%) que en el grupo control (33,6%), La fiebre > a 39°C se observó igualmente en ambos grupos (2,7%).

Tabla 8. Inmunogenicidad de la administración simultánea de las vacunas Infanrix Hexa[®] y Prevenar[®] administradas como 4.º dosis de refuerzo (12-15 meses de edad) en niños sanos

Antígenos	Grupo de Estudio Infanrix Hexa [®] + Prevenar [®] (% SP)	Grupo Control Infanrix Hexa [®] (% SP)
Difteria	100	100
Tétanos	100	100
PRP-T (Hib)	100	100
Tos ferina		
TP	78,6	78,9
FHA	84,8	77,9
PRN	94,3	95,2
Anti-HBs (Hepatitis B)	99,0	100

% SP: Porcentaje de seroprotegidos. TP: Toxina Pertussis. FHA: Hemaglutinina Filamentosa. PRN: Pertactina. Anti-HBs: Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. PRP-T: Polisacárido capsular del *H. influenzae* b (polirribosil-ribitol-fosfato) conjugado tetánico.

Fuente: Schmitt HJ, et al. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial (ICCAC). September 14-17, 2003. Chicago. Abstract G-902.

En conclusión de los estudios referidos puede decirse que la administración simultánea de las vacunas hexavalentes y de la vacuna Prevenar[®], en puntos diferentes de inyección, no modifica significativamente la respuesta inmune (% SP) a los antígenos administrados en comparación a la administración única de la vacuna hexavalente. La reactogenicidad febril si se incrementa significativamente cuando estas vacunas se administran simultáneamente.

No existen publicados en la literatura internacional otros estudios de compatibilidad inmunológica con estas vacunas. Tampoco existe evidencia publicada de la compatibilidad de la administración simultánea de vacunas hexavalentes, con anti-meningocócicas C conjugadas y con la antineumocócica conjugada heptavalente.

Bibliografía

- ARÍSTEGUI J, DAL-RÉ R, DÍEZ-DELGADO J, MARÉS J, CASANOVAS JM, GARCÍA-CORBEIRA P, et al. «Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and Hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age». *Vaccine* 2003; 21: 3593-3600
- AVDICOVA M, PRIKAZSKY V, HUDECKOVA H, SCHUERMAN L, WILLEMS P. «Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule». *Eur J Pediatr* 2002; 161: 581-587
- ANDERSON EL, DECKER MD, ENGLUND JA, et al. «Interchangeability of conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines in infants.» *JAMA* 1995; 273: 849-853.
- Centers for Diseases Control (CDC). «Combination vaccines for childhood immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». *MMWR* 1999; 48(No.RR-5):1-15.
- Centers for Diseases Control (CDC). «General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». *MMWR* 2002; 51 (RR-2): 1-35
- Centers for Diseases Control (CDC). «Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines - United States, 1995-1999». *MMWR* 2001; 50 (47): 1058-1061
- ESPOSITO S, LIZIOLI A, LASTRICO A, TRECCHI N, BEGLIATTI E, GUERCI S, et al. «Simultaneous administration of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and different diphtheria-tetanus-acellular pertussis- inactivated poliovirus —hepatitis B— Haemophilus Influenzae type b (DTaP-IPV-HBV-Hib) vaccines in children». 43rd Interscience Conference on Antimicrobial (ICCAC). September 14-17, 2003. Chicago. Abstract G-901
- GONZÁLEZ DE ALEDO A. «Compatibilidad de vacunas». *An Esp Pediatr* 1998; 49; 107-108.
- HALPERIN SA, McDONALD J, SAMSON L, DANZIG L, SANTOS G, IZU A, et al. «Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus acellular pertussis-inactivated poliovirus- Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study». *Clin Invest Med* 2002; 25: 243-251.
- OLIVIER C, LIESE JG, STOJANOV S, TETELBOUM R, COTTARD M, PETERSEN G, et al. «Immunogenicity and safety of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC-Prevenar®) coadministered with a hexavalent DTaP-IPV-HBV-Hib vaccine (Hexavac®)».

- 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002, San Diego. EE.UU. Abstract G-836, page 242
- PIAZZA M, ABRESCIA N, PICCIOTTO L, et al. «Demonstration of the interchangeability of 2 types of recombinant anti-hepatitis-B vaccine». *Boll Soc Ital Biol Sper* 1993; 69: 273-280.
- SCHMITT HJ, PETERSEN G, CORSARO B. «Immunogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar[®]) co-administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Infanrix Hexa[®])». 42nd ICAAC, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002, San Diego. EE.UU. Abstract G-835, page 242
- SCHMITT HJ, PETERSEN G, CORSARO B, Prevenar Study Group. «Immunogenicity and safety of a fourth (booster) dose of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) co-administered with a DTaP-IPV-HBV/Hib vaccine». 43rd Interscience Conference on Antimicrobial (ICCAC). September 14-17, 2003. Chicago. Abstract G-902
- SCHMITT HJ, FABER J, LORENZ I, SCHMÖLE-THOMA B, AHLERS N. «The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine». *Vaccine* 2003; 21: 3653-3662
- SÄNGER R, DOBBELAERE K, SCHUERMAN L. «Immunogenicity and safety of DTPa-HBV-IPV/Hib co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Study DTPa-HBV-IPV-078». 3rd World Congress of Pediatric Infection Diseases (WSPID). Santiago, Chile, November 19-23, 2002, page 46
- TEJEDOR JC, OMEÑACA F, GARCIA-SICILIA J, VERDAGUER; VAN ESSO D, ESPORIN C, et al. «Co-administration of DTPa-HBV-IPV/Hib with meningococcal C conjugate vaccine. Study DTPa-HBV-IPV-076». 21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Taormina, Sicily, Italy, April 9-11, 2003

Recursos en Internet

<http://www.cma.ca/staticContent/HTML/N0/l2/cim/vol-25/issue-6/pdf/pg243.pdf>
<http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/research/simultaneous.htm>
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5102.pdf>

Preguntas

¿Puede administrarse más de una inyección vacunal al mismo tiempo?

Las vacunas recomendadas en la actualidad por las Autoridades Sanitarias Españolas en el Calendario Vacunal de la infancia pueden ser administradas simultáneamente el mismo día, sin riesgo de reactogenicidad incrementada, ni de interferencia inmunológica. Es muy importante tener en cuenta que las vacunas se administrarán en jeringas separadas y en diferentes lugares anatómicos

Al administrar simultáneamente varias vacunas ¿Cuántos pinchazos pueden administrarse al mismo tiempo en una pierna o brazo?

Debe administrarse preferentemente una única inyección por pierna o brazo.

Sin embargo, en algunas ocasiones (catch-up, oportunidad, calendario, etc.) pueden administrarse 2 inyecciones en la misma pierna o brazo el mismo día, separándolas una de otra un mínimo de 2,5 cm.

En la edad pediátrica ¿Cuál es el volumen máximo total que se puede administrar en la misma inyección?

Preferentemente la cantidad máxima total ha administrar en una inyección vacunal es de 0,5 mL, aunque excepcionalmente puede administrarse 1 mL.

Seguridad, precauciones y contraindicaciones de las vacunas. Reacciones adversas

*Teresa Hernández-Sampelayo Matos
José María Corretger Rauet*

Las vacunas utilizadas en la actualidad son eficaces y seguras, pero como todo producto biológico no lo son al 100%. Tras su administración pueden aparecer reacciones adversas (RA) o efectos adversos que el profesional sanitario debe conocer, evaluar correctamente e informar a los receptores de las mismas.

Los receptores de las vacunas, y si se trata de niños sus familiares responsables, deberán ser informados de las indicaciones, precauciones y posibles RA de las vacunas, así como de las grandes ventajas que aportan las inmunizaciones, que son muy superiores a los potenciales riesgos asociados a las mismas. Es importante enfatizar que los posibles efectos adversos son mucho menores en número y en intensidad que las complicaciones producidas por las enfermedades que previenen (**Tabla 1**). Esta comunicación debe ser hoy día especialmente precisa y cuidadosa al contar con un número progresivamente mayor de preparados inmunizantes, el desarrollo de nuevas vacunas frente a enfermedades aparentemente benignas y el continuo descenso de la incidencia de enfermedades infecciosas evitables mediante vacunación. Es un hecho evidente que las vacunas actualmente disponibles ocasionan reacciones comparativamente menores que las utilizadas en décadas anteriores, al tratarse de compuestos más purificados y específicos y de escasa reactogenicidad, controlada mediante exhaustivos estudios previos (preclínicos) y posteriores («postmarketing») a su registro y comercialización.

Se recogen en este capítulo las consideraciones generales sobre seguridad, precauciones y contraindicaciones de las vacunas. Para aspectos específicos de cada vacuna se recomienda revisar el capítulo correspondiente.

Recomendaciones generales

Para evitar reacciones indeseables, es imprescindible que se cumplan estrictamente las técnicas y pautas de administración recomendadas para cada vacuna, atendiendo

Tabla 1. Incidencia relativa de complicaciones graves producidas por enfermedades vacunales y las vacunas que las previenen

Enfermedad/Vacuna	Complicación	Enfermedad	Vacuna	Ratio
Vacuna antipolio oral	Parálisis	1-5/1.000	1/1.000.000	>1.000
Sarampión	Encefalitis	1/1.000	1/1.000.000	1.000
Varicela	Ataxia	4/1.000	1/1.000.000	>4.000
Tétanos	Muerte	1/10	<1/1.000.000	>100.000

Fuente: NA Halsey. *Sem Pediatr Infect Dis* 2002; 13;205-214.

especialmente a la vía de administración, dosis, intervalos entre vacunas, preparación adecuada y valoración de la edad y estado previo de salud del niño que se va a vacunar.

Aunque no son las únicas, deben considerarse las siguientes puntualizaciones siempre que se va a vacunar; evitarán errores que pueden desencadenar reacciones adversas:

- En general, la administración de vacunas debe retrasarse si el niño padece una enfermedad febril aguda, especialmente si es respiratoria, hasta que esté asintomático. Infecciones menores afebriles no son motivo para posponer las inmunizaciones.
- Siempre que sea posible se administrará una sola vacuna por miembro. Si no lo es, pueden inyectarse dos vacunas compatibles en un mismo miembro separadas de 2 a 2,5 cm para evitar una superposición de reacciones locales.
- No es necesario repetir una primoinmunización cuando no se haya completado. Independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna administrada, se continuará según el calendario, partiendo del momento en que se suspendió la pauta estándar. Puede plantearse alguna excepción para determinadas vacunas no sistemáticas, como la antitifoidea oral o la antirrábica (ver capítulos correspondientes).
- No inyectar en zonas en las que se observen signos de inflamación.
- Respetar el intervalo mínimo entre dos dosis de una misma vacuna o entre dos productos biológicos distintos. La administración simultánea de vacunas y los intervalos entre ellas se consideran individualmente en los capítulos correspondientes a cada vacuna.
- Administrar siempre las dosis completas de las vacunas.
- Las vacunas reconstituidas deben desecharse si no se utilizan dentro de la primera hora, puesto que posteriormente pierden actividad.
- Los niños con enfermedades neurológicas estables, no evolutivas, deben vacunarse siguiendo las pautas normales, porque los beneficios superan los potenciales riesgos de la inmunización. En las enfermedades neurológicas evolutivas están contraindicadas las vacunas que pueden provocar reacciones adversas del SNC (vacunas contra la tos ferina y la fiebre amarilla).

Algunas situaciones especiales pueden exigir variaciones en las pautas de vacunación, tal como sucede en el caso de alergias, inmunodeficiencias, prematuridad, etcétera.

Precauciones y contraindicaciones en la inmunización

Precauciones

Son actitudes de cautela que se deben cumplir ante condiciones del receptor, que se considera pueden incrementar el riesgo de que se produzca una reacción adversa a la vacuna (RAV) o comprometer la inmunogenicidad de la misma. En estos casos, deberá valorarse cuidadosamente si los beneficios de la inmunización son superiores al riesgo de posibles reacciones secundarias, y en tal caso se indicará vacunar.

Contraindicaciones

Debido a la eficacia y seguridad de las vacunas que se utilizan actualmente, son muy pocas las contraindicaciones absolutas de vacunación. Éstas representan situaciones del receptor que incrementan los riesgos de que se produzcan RAV graves, por lo que bajo ningún concepto debe administrarse dicha vacuna, para la que existe una contraindicación absoluta.

Las contraindicaciones absolutas para todas las vacunas son las siguientes:

- Reacción anafiláctica a dosis previas de la vacuna.
- Reacción anafiláctica grave a alguno de los componentes de la vacuna.
- Enfermedad aguda, moderada o grave con o sin fiebre.

Falsas contraindicaciones para la vacunación

Es importante evitar falsas creencias respecto a los efectos indeseables de las vacunaciones y ser muy restrictivos a la hora de considerar cualquier circunstancia como una contraindicación verdadera de las inmunizaciones.

Son muchas las situaciones en las que el desconocimiento, el temor o la interpretación incorrecta ha llevado a contraindicar injustificadamente la vacunación infantil. Tan importante como conocer las indicaciones de vacunar es reconocer cuáles son las falsas contraindicaciones de vacunación. Así se evitará que muchos niños queden sin vacunar o mal vacunados, con lo que esto supone de riesgo tanto para el propio niño como para la comunidad.

Al no ser contraindicaciones para la vacunación, las vacunas podrán administrarse en las siguientes situaciones.

- Reacciones leves a dosis previas, como: dolor, enrojecimiento o inflamación en el lugar de la inyección o fiebre menor de 40,5 °C.
- Enfermedad aguda benigna como: proceso catarral, otitis media aguda o diarrea en un niño sano. Una infección simple de las vías respiratorias superiores (coriza, catarro) sin fiebre, no es contraindicación para la vacunación.
- Las enfermedades febriles más importantes sí justifican, en general, el retraso de la vacunación. Así se evita que la reacción vacunal, si se produce, pueda agravar la enfermedad de base o que pueda considerarse como una reacción secundaria a la vacuna algo debido a la enfermedad de base.
- Niño en tratamiento con antibióticos en ese momento o en fase de convalecencia de una enfermedad leve.
- Embarazo de la madre del niño que se va a vacunar, o que el niño esté en contacto estrecho con otras embarazadas.
- Prematuridad. El niño prematuro seguirá el mismo calendario vacunal y la misma dosificación que los niños recién nacidos a término, excepto para la vacuna de la hepatitis B en hijos de madres seronegativas que se administrará cuando el recién nacido alcance un peso superior a los 2.000 g.
- Niños que hayan tenido contacto reciente con un paciente con patología infecciosa.
- Lactancia. El único virus vacunal que se ha aislado de la leche materna es el de la rubéola. No se ha demostrado que su excreción a través de la leche produzca patología en el niño lactado.
- Historia personal de alergia inespecífica, o cualquier tipo de alergia en la familia.
- Antecedentes de alergia a los antibióticos contenidos en las vacunas, salvo si la reacción alérgica que presentó fue de tipo anafiláctico.
- Antecedentes de alergia no anafiláctica al pollo o a las plumas de aves.
- Antecedentes familiares de convulsiones en el contexto de una vacunación con DTP o SRP.
- Antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita del lactante en el contexto de vacunación con DTP.
- Antecedentes familiares de reacciones desfavorables a las vacunas en pacientes no inmunocomprometidos.
- Administración concomitante de tratamientos de desensibilización.
- Administración de vacuna oral de polio (VPO) en niños con candidiasis oral, tratada o no.
- Indicación de vacunas inactivadas en pacientes inmunocomprometidos.
- Enfermedad neurológica conocida, resuelta y estabilizada.

Hay otras muchas situaciones clínicas especiales: embarazo, lactancia, inmunodeficiencia, alergia, niño con patología crónica, niño viajero, en las que no está contraindicada la vacunación, pero es necesario observar ciertas precauciones. Todas ellas se recogen en sus respectivos capítulos.

Contraindicaciones y precauciones específicas de las vacunas sistemáticas

Se contemplan en los capítulos correspondientes a cada vacuna

Cuestionario de contraindicaciones

Algunas entidades sanitarias, tanto del Estado Español como de otros países, han diseñado cuestionarios de contraindicaciones de las vacunas, para ser cumplimentados por los padres o tutores de los niños antes de que estos sean vacunados. Estos cuestionarios favorecen su intercomunicación con los Sistemas Sanitarios, muestran el compromiso de éstos con la salud de la población y contribuyen positivamente a la prevención de los efectos adversos vacunales. En el impreso que contiene las preguntas pueden incluirse notas orientadoras o aclaratorias sobre la vacunación. En la **Tabla 2** se expone uno de los posibles cuestionarios.

Tabla 2. Cuestionario pre-vacunal para niños y adolescentes

1. ¿Se encuentra enfermo el niño en el día de hoy?
2. ¿Es alérgico a algún medicamento o antibiótico?
3. ¿Es alérgico a alguna vacuna?
4. ¿Es alérgico a algún alimento? ¿Es alérgico al huevo, a la gelatina?
5. ¿Ha tenido alguna reacción a alguna vacuna previamente?
6. ¿Ha presentado convulsiones en alguna ocasión, padece alguna enfermedad neurológica?
7. ¿Padece alguna enfermedad que le afecte el sistema inmunitario, como cáncer, leucemia, SIDA, inmunodeficiencias congénitas, tratamiento con corticoides (cortisona, prednisona, u otros) o inmunosupresores?
8. ¿Presenta alguna enfermedad que le produzca alteraciones en la coagulación o trombocitopenia?
9. ¿Ha recibido transfusiones de sangre o plasma, o ha recibido un medicamento llamado «gammaglobulina endovenosa» durante el último año?
10. ¿Ha recibido alguna vacuna durante las últimas 4 semanas?
11. ¿Convive con alguna persona inmunodeprimida o afecta de enfermedad crónica?
12. En el caso de que se trate de una adolescente de sexo femenino, ¿existe la posibilidad de que esté embarazada actualmente o pueda quedar en el próximo mes?

Reacciones adversas a las vacunas (RA o RAV)

Se considera **reacción adversa vacunal (RAV)** a toda respuesta nociva y no intencionada secundaria a la administración de una vacuna cuya relación causal con la misma es al menos una posibilidad razonable.

Dentro de las RA se deben considerar las siguientes formas:

- Reacción adversa grave** es aquella que produce la muerte, pone en peligro la vida, implica una incapacidad o invalidez, o que tiene por consecuencia la hospitalización o prolongación de la hospitalización en un paciente ya ingresado. Este tipo de reacciones deben comunicarse inmediatamente a las Autoridades Sanitarias.
- Reacción adversa inesperada** es la que se produce aunque no se mencione en la ficha técnica. Es importante que el personal implicado en la vacunación conozca cuáles son las reacciones adversas que pueden presentarse tras la vacunación, en qué momento se presentan, qué gravedad tienen y cómo se debe actuar y si pueden relacionarse o no con la vacuna administrada.

Se define como **acontecimiento adverso** cualquier suceso médico nocivo que pueda presentar el sujeto al que se le ha administrado una vacuna que está en fase de investigación clínica, sin que necesariamente exista una relación de causa-efecto entre la vacuna administrada y el efecto detectado. Tanto en el caso de RA como de acontecimiento adverso, existe una relación temporal entre la vacuna y la respuesta detectada en el sujeto, pero sólo en la RA existe además una relación de causalidad, sospechada o comprobada, que imputa a la vacuna ser la causa de la reacción detectada.

Son varios los grupos, principalmente en EE.UU., dedicados a estudiar el tema de las reacciones adversas vacunales y su causalidad, por dos motivos fundamentales: 1) se han atribuido a las vacunas muchas reacciones adversas, posteriormente no demostradas, y que conducen de forma errónea a la no vacunación de personas en las que estarían indicadas estas vacunas, y 2) en EE.UU. existe un sistema de compensación económica («National Childhood Vaccine Injury Act», NCVIA) para aquellos casos con RA demostradas a las vacunas y que se aplica estrictamente sólo a los bien documentados.

La OMS ha creado en 1999 el Centro Consultivo para la Seguridad de las vacunas órgano técnico para proceder de manera fiable e independiente al estudio científico de los problemas de las vacunas. Está integrado por miembros del mundo entero de reconocido prestigio en pediatría, enfermedades infecciosas, salud pública, inmunología, epidemiología, reglamentación farmacéutica y seguridad de medicamentos.

En España existe un programa de Farmacovigilancia que recoge información sobre la seguridad de los medicamentos y productos sanitarios, en algunas Comunidades Autónomas existe un programa específico de Registro de Reacciones Adversas de las vacunas. El registro de reacciones adversas se hace en todos los Centros Regionales de Farmacovigilancia. Su estructura y funcionamiento se resumen en la segunda parte de este capítulo.

Evaluación de las vacunas para el análisis de causalidad de RA

Todas las vacunas y los productos relacionados con las mismas tienen cierto riesgo de producir eventos adversos; afortunadamente la mayoría son leves y las RA graves causadas por vacunas son muy raras. El riesgo de tener una complicación grave tras padecer una enfermedad infecciosa evitable por una vacuna, es al menos 1.000 veces mayor que el de una reacción adversa producida por dicha vacuna, tal como se recoge en la **Tabla 1**.

Muchas veces es difícil demostrar la relación de causalidad de una RA imputada a determinada vacuna. Los estudios de causalidad son de dos tipos fundamentales, basándose bien en la identificación del agente vacunal en tejidos de pacientes o bien en estudios epidemiológicos.

—*Identificación del agente vacunal en tejidos*: Pocas veces llega a establecerse una relación de causalidad entre una vacuna y una RA mediante pruebas específicas, como puede ser la identificación del agente vacunal en el tejido alterado del paciente que ha sido vacunado. Aunque la descripción de casos individuales suele ser una evidencia insuficiente para establecer dicha relación causal, hay situaciones en que esto puede ser incuestionable. Así, si se detecta en tejidos del individuo virus, bacterias o micobacterias de la vacuna, dichos organismos no se encuentran en controles sanos, se descarta que se trate de una contaminación y no se encuentra otra explicación para esta enfermedad, la evidencia es muy sugestiva de que se trate de una asociación causal. Por ejemplo, cuando en un paciente con una reacción local secundaria a la vacuna BCG con afectación articular u ósea se aísla el bacilo de Calmette-Guérin en los tejidos, la relación causa-efecto entre la RA y la vacuna BCG es incuestionable. La mayoría de los agentes vacunales se detectan en sangre o tejidos durante un corto periodo ventana de tiempo después de la vacunación. La identificación de agentes vacunales en personas vacunadas mucho tiempo antes, sugiere una relación de causalidad, apoyada por la persistencia del agente vacunal.

En el momento actual la disponibilidad de técnicas de PCR, biología molecular, inmunohistoquímica, puede ayudar a identificar agentes infecciosos como posibles responsables de determinadas RA. Es importante ser muy cautelosos para evitar, como ha sucedido ya en muchas ocasiones, falsas imputaciones de RA a determinadas vacunas.

—*Estudios epidemiológicos*: Cuando por el método anteriormente descrito no se puede establecer la causalidad de determinada RA, se recurre a estudios epidemiológicos para analizar si el riesgo de determinada patología es mayor entre la población vacunada que entre la no vacunada. Previo a la comercialización de las vacunas y su autorización por las autoridades sanitarias, se realizan ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorizados y con placebo para detectar la posible asociación causal entre las vacunas y sus RA. Estos ensayos pre-comercialización son muy útiles para identificar los efectos adversos fre-

cuentas que se presentan poco después de la vacunación, pero no están diseñados para detectar efectos adversos a largo plazo, ni aquellas RA muy infrecuentes. El número limitado de pacientes y controles incluidos en los ensayos, generalmente unos cuantos miles, sólo permiten detectar aquellas RA que ocurren con una frecuencia al menos 100 veces mayor entre los vacunados que en los controles, pero tiene poca potencia para detectar efectos adversos raros o que ocurren meses después de la vacunación. Para aumentar la capacidad de detectarlos es necesario ampliar los ensayos a muestras de 10.000 a 500.000 personas, lo que muchas veces es dificultoso, caro y retrasa la comercialización de los productos a veces de forma inaceptable. A pesar de ello, probablemente estos estudios a gran escala estarían justificados con vacunas de aplicación universal en niños sanos.

Los efectos adversos que aparecen en la fase post-comercialización de las vacunas son monitorizados por profesionales sanitarios, autoridades y laboratorios productores. Existe en los diversos países sistemas de registro de los mismos que permiten recoger y analizar los posibles efectos adversos comunicados, decidiendo cuál de ellos necesita un control y seguimiento posterior. Estudios de este tipo llevaron a retirar la vacuna frente a rotavirus después de su comercialización, por la relación de causalidad demostrada entre dicha vacuna y la invaginación intestinal.

Clásicamente el registro y comunicación de efectos adversos en fase post-comercialización, pueden llevar a identificar como reacción de causalidad hechos que son simples asociaciones temporales. En ausencia de tests confirmatorios de laboratorio o estudios epidemiológicos que lo avalen, la asociación temporal de un efecto adverso sólo puede utilizarse para generar una hipótesis de trabajo que requiere estudios posteriores. Asimismo, el número comunicado de efectos adversos considerado aisladamente, no es evidencia de asociación causal. Sólo si el número de casos detectados excede el esperado por una presunta casualidad, puede ser una señal de alarma que precise estudios confirmados y controlados para aclarar el hecho. Es imprescindible actuar con rigor científico con el fin de evitar errores de interpretación que puedan llevar a retirar del mercado, injustificadamente, determinados productos biológicos de gran valor preventivo.

Tipos de reacciones adversas causadas por las vacunas

Los mecanismos patogénicos que se consideran implicados en las RA producidas por las vacunas; se recogen en la **Tabla 3**.

El acto vacunal es un procedimiento clínico complejo con muchos elementos humanos y materiales implicados, lo que hace que muchos de los efectos adversos descritos estén relacionados con el mismo. Los efectos adversos más frecuentemente descritos en relación con la inyección de las vacunas, se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 3. Mecanismos patogénicos implicados en los efectos adversos causados por las vacunas

1. Proceso de inyección.
2. Inactivación incompleta del agente vacunal.
3. Replicación de un agente vacunal vivo.
4. Contaminación inadvertida de la vacuna con otros agentes vivos.
5. Efecto directo de componentes de las vacunas (pirógenos, adyuvantes, preservantes).
6. Respuesta inmune del huésped (normal o anormal) a los componente vacunales.

Tabla 4. Efectos adversos relacionados con una inyección vacunal

1. Dolor.
2. Lipotimia.
3. Lesión local de tejidos.
4. Polio provocada por la inyección.
5. Errores en la reconstitución o administración.
6. Contaminación de los envases multidosis.

En el momento actual son varias las clasificaciones utilizadas para la descripción de las RA, y grupos importantes como los «Brighton Collaboration Working Groups» están trabajando en la definición de efectos adversos consecutivos a las vacunas. En las **Tablas 5, 6 y 7** se recogen los conceptos actualmente aceptables para las RAV más frecuentes.

Tabla 5. Reacciones adversas locales, en el punto de inoculación vacunal

- Absceso. Colección de líquido en tejidos blandos, reconocido por exploración clínica, drenaje espontáneo o quirúrgico o mediante diagnóstico por la imagen⁽¹⁾.
- Absceso bacteriano. Positividad del cultivo o tinción Gram del contenido del absceso.
- Absceso estéril. El que no muestra signos de infección microbiana o cuyo cultivo es negativo.
- Dolor local grave. El que persiste un mínimo de 4 días u obliga a la hospitalización
- Granuloma. Nódulo cuyo estudio histopatológico evidencia los criterios celulares propios de este diagnóstico y que puede persistir varios meses después de la inmunización⁽¹⁾.
- Induración local grave. Inflamación, tumefacción o edema que sobrepasa la articulación más próxima o cuya intensidad o una duración superior a 3 días aconsejen la hospitalización.
- Necrosis. Presencia de signos morfológicos de destrucción celular, evocando una degeneración de origen enzimático.
- Nódulo. Tumefacción o abultamiento de tejidos blandos discreto o bien delimitado, de consistencia firme en el lugar de la inyección. Puede acompañarse de inflamación y también de ligero dolorimiento o prurito. Como términos equivalentes se han usado nódulo subcutáneo, quiste antigénico y granuloma⁽¹⁾.
- Queloides. Cicatriz extensa compacta sobresaliente en la piel, de desarrollo lento, producto de una proliferación excesiva del tejido conjuntivo.

⁽¹⁾ Definiciones de los «Brighton Collaboration Working Groups».

Tabla 6. Reacciones adversas sistémicas

- Adenitis / adenopatía. Tumefacción intensa o inusual o fistulización de nódulos linfáticos.
- Artralgia / Artritis. Dolor articular de al menos 48 horas de duración.
- Autismo atípico. Forma que expresa manifestaciones clínicas de autismo, pero sin acomodarse a los criterios clínicos establecidos en su definición clásica.
- Autismo infantil. Forma que comprendiendo los criterios diagnósticos de autismo (dificultades en la comunicación, problemas de conducta e interacción social), se manifiesta antes de los 3 años de edad.
- Convulsión. Instauración involuntaria brusca de uno o varios trastornos consecutivos a una hiperactividad neuronal, manifiestos en las áreas motoras, sensoriales, de la función autonómica, de la conciencia o conducta⁽¹⁾ Las alteraciones del EEG y las características clínicas traducen sus distintas expresiones.
- Episodio de hipotonía e hiporrespuesta (colapsiforme). Establecimiento súbito de flacidez o hipotonía muscular, estado de alerta reducido o ausente y palidez o cianosis, persistente durante la totalidad del episodio⁽¹⁾.
- Llanto inconsolable. Presencia de sonidos vocales estridentes, expresando pesar o pavor, que persiste inalterado y continuo >3 horas y que no se aplaca ante ningún intento de alivio o consuelo.
- Fiebre. Temperatura rectal > 38°C⁽¹⁾.
- Orquitis. Tumefacción de uno o ambos testículos, dolorosa espontáneamente o a la palpación.
- Parotiditis. Tumefacción, dolorosa o no, a nivel de una o las dos glándulas parótidas
- Regresión del desarrollo. Pérdida rápida (regresión aguda) o progresiva de adquisiciones psicomotrices previamente adquiridas.
- Síndrome óculo-respiratorio (ORS). Conjuntivitis bilateral más edema facial o síntomas respiratorios, incluyendo ronquera y disfagia, de comienzo en las primeras 24 horas tras una vacunación antigripal.
- Somnolencia excesiva. Sueño superficial prolongado con dificultades para el despertar.

⁽¹⁾ Definiciones de los «Brighton Collaboration Working Groups».

Tabla 7. Reacciones adversas de tipo alérgico

- Anafilaxia. Respuesta clínica a una reacción de hipersensibilidad inmediata (Tipo 1 de Gell y Coombs) entre un antígeno y un anticuerpo, generalmente de tipo IgE
- Reacción alérgica. Presencia de urticaria, respiración silbante evocadora de asma, o de edema localizado o generalizado
- Shock anafiláctico. Forma más grave de reacción anafiláctica general, manifestada predominantemente por broncoespasmo y colapso circulatorio

En este texto se utilizan la siguiente clasificación de las RA para facilitar su aplicación en la clínica: reacciones locales, sistémicas y alérgicas.

1. *Reacciones locales*: Se manifiestan en el área de la inyección vacunal. Son las más frecuentes, y generalmente leves y transitorias. Suelen ser provocadas por

los propios componentes de las vacunas, aunque ocasionalmente pueden ser consecuencia de errores durante el acto vacunal. Las más destacables son las que se citan a continuación:

- Dolor:** De mayor o menor intensidad, en relación con el volumen de líquido inyectado y debido a un mecanismo mecánico-tóxico. Se presenta con la mayor frecuencia tras la administración de vacunas bacterianas.
 - Eritema, induración, edema:** Suelen ser localizados y fugaces, circunscritos a la zona dónde se realizó la inyección, y más frecuentes tras la administración de vacunas adsorbidas. Se trata de una reacción a los propios adyuvantes de los preparados inmunizantes. Cuando su aparición es tardía puede representar un fenómeno de Arthus local.
 - Nódulo subcutáneo:** Se produce en un 5%-10% de vacunaciones parenterales y su patogenia es la misma que para la induración-edema.
 - Abscesos:** generalmente estériles pero pueden ser bacterianos, por contaminación del material inyectado. Aunque infrecuentes, aparecen asociados a vacunas que contienen toxoides en su composición. (6-10 casos por millón de vacunas con DTPe).
 - Queloides:** Producto de una reactividad cutánea especial, se desarrolla tardíamente, de modo infrecuente tras la aplicación de vacunas intradérmicas o por escarificación (BCG, antivariólica).
 - Necrosis:** Es excepcional y secundaria a contaminaciones bacterianas. Puede destacarse la miositis necrotizante, descrita tras la vacunación frente a fiebre amarilla.
 - Vesículas/pápulas:** Aparecen en un 3%-4% de los vacunados contra la varicela, localizadas alrededor del punto de inoculación de la vacuna. Son probablemente consecuencia de la propagación de virus a través del trayecto seguido por la aguja empleada para vacunar.
 - Lesiones regionales:** Incluyen adenopatías inflamatorias en el territorio linfático correspondiente al punto de inoculación de algunas vacunas parenterales. Las más frecuentes son tras la inoculación con vacuna BCG: 6%-12% de los vacunados, incluso con posible supuración (0.1%-4.3% en niños menores de 2 años). Excepcionalmente puede presentarse como una neuritis braquial, como complicación de la vacunación anti-tetánica.
2. *Reacciones sistémicas:* Son menos frecuentes que las locales. Pueden ser generalizadas o afectar de modo exclusivo o preponderantemente a determinados órganos o sistemas. Suelen ser leves y transitorias, aunque algunas pueden ser graves; su etiopatogenia es diversa. Excluidas las reacciones alérgicas se tendrán en cuenta las siguientes:
- Fiebre:** Puede ser elevada y causada por cualquiera de las inmunizaciones parenterales. Es más frecuente en las vacunas adsorbidas, TAB, fiebre amarilla y cólera inyectable; en estos casos aparece poco después del acto vacunal

y suele durar 1 ó 2 días, siendo causada por los componentes de la vacuna (toxoides, antígenos inmunizantes). La fiebre secundaria a la vacunación con SRP se manifiesta entre el 5.º y 12.º día postinmunización, representando una manifestación de la infección por los virus vacunales atenuados. Tras la vacunación con BCG es posible una febrícula prolongada.

- **Episodio de hipotonía e hiporrespuesta:** Constituye un estado colapsiforme transitorio, que aparece en el transcurso de las primeras 10 horas posteriores a la vacunación (generalmente a las 3-4 horas); remite espontáneamente en pocos minutos u horas. Lo provoca sobre todo la vacuna DTPe, pero también se ha descrito tras la administración de DT, Td, DTPa y HB. Se trata de un fenómeno idiosincrásico para el que no existe explicación conocida.
- **Grito o llanto persistente:** Episodio de llanto estridente que se inicia en las primeras 4 horas posteriores a la vacunación, con remisión espontánea. Es una reacción inducida especialmente por las vacunas que contienen el componente antipertusis de células enteras (1-3 casos por 100 inmunizaciones), aunque se han comunicado algunos casos aislados después de la administración de otros preparados vacunales (DT,Hib,SRP).
- **Síncope:** Corresponde prácticamente siempre a una lipotimia, de origen vasovagal. Es relativamente frecuente en niños mayores y adolescentes, presentándose en el 90% de las ocasiones en el curso de los 15 minutos siguientes a la inyección de la vacuna. Su duración es breve y la recuperación espontánea, sin signos vegetativos. Debe diferenciarse del shock anafiláctico.
- **Convulsiones:** Son febriles, autolimitadas y sin repercusiones tardías. Se presentan con mayor frecuencia en niños con antecedentes personales o familiares de convulsiones. La administración simultánea de antitérmicos (paracetamol o ibuprofeno) puede prevenirlas. Cuando las crisis convulsivas sean coincidentes con poca fiebre y aparezcan en plazos que no son los admitidos como secundarias a reacción vacunal (15 días después de la vacunación SRP y en los tres días siguientes a cualquier otra inmunización), deberá considerarse la hipotética posibilidad de que dichas crisis convulsivas sean expresión de una alteración neurológica provocada por la propia vacuna.
- **Signos de afectación general:** Incluyen manifestaciones menores (intranquilidad, anorexia, sonolencia, llanto, vómitos), debidas a reacciones a componentes de algunas vacunas (DTP, DT, gripe, TAB), muy relacionado con la susceptibilidad individual de cada sujeto.
- **Enfermedad víscero-trópica** asociada a la vacuna de la fiebre amarilla (denominada antes «Fallo multiorgánico»: Se ha descrito excepcionalmente tras la inmunización contra la fiebre amarilla con vacunas derivadas de la cepa D-17 (1 por cada 400.000 dosis de vacunas distribuidas).
- **Depresión transitoria de la inmunidad celular inespecífica:** Puede provocarla las vacunas antisarampión y antirrubéola, manifestándose por la

inhibición de la reacción tuberculínica y de la inmunidad celular frente a *Candida*.

- Manifestaciones de infección por el agente vacunal:** Las vacunas de virus vivos pueden provocar en el receptor cuadros clínicos correspondientes a las enfermedades que previenen. Son, en general, leves y fugaces: exantemas, tumefacción parotídea, adenitis generalizadas, artritis, etcétera. Excepcionalmente cursan con la sintomatología propia de la enfermedad natural e incluso de sus formas más graves y sus complicaciones: parálisis flácida aguda asociada a la VPO, becegeitis diseminada. Estas manifestaciones se describen en los capítulos del libro correspondientes a cada vacuna.
- Infecciones secundarias:** La inoculación de vacunas contaminadas o que no se han conservado en las debidas condiciones de asepsia podría ocasionar infecciones sistémicas: sepsis, tétanos, hepatitis B, infección por HIV.
- Síndrome óculo-respiratorio:** Se ha detectado recientemente tras la administración de algunas vacunas antigripales parenterales, que presuntamente contendrían una gran proporción de viriones de gran peso molecular agregados y no fraccionados. Su definición original incluye su comienzo entre las 2 y 24 horas siguientes a la inmunización y una duración inferior a 48 horas. En la **Tabla 6** se incluye la definición revisada por el «Advisory Committee on Immunization» (NACI), de Canadá, cuyas modificaciones permiten la inclusión del 90% de los casos
- Miofascitis macrofágica:** Es una entidad descrita recientemente en Francia, en adultos. Se caracteriza por un cuadro de mialgias, artralgiyas y debilidad muscular que se ha asociado entre otras posibles causas a la vacunación contra hepatitis B. La detección de cristales de aluminio en los macrófagos que infiltran el entorno de las fibras musculares, ha abierto la especulación de su procedencia del preparado vacunal y por tanto de su presunta responsabilidad etiológica.
- Reacciones específicas de órganos o sistemas:** Algunas han sido ya citadas. Son de presentación rara, pero con una ocasional gravedad. Pueden ser neurológicas (encefalitis, meningitis aséptica), respiratorias (infecciones por virus vacunales), gastrointestinales (diarrea y vómitos por vacunas de administración oral), óseas (osteomielitis por BCG), sensoriales (neuritis óptica o sordera tras la administración de SRP). Las más importantes se recogen en los correspondientes capítulos del libro.
- Embriofetopatías:** Nunca se ha podido comprobar el teórico riesgo de provocación de daños embrionarios o fetales por vacunas de virus vivos atenuados, administradas poco antes o durante la gestación. Esto no obvia para que se deban cumplir estrictamente las contraindicaciones vacunales consensuadas para estos casos, que se recogen en el capítulo correspondiente de cada vacuna.
- Apneas en prematuros:** Constituyen aumentos transitorios de los episodios de apnea de los prematuros, y ocurren en lactantes pretérminos de

muy bajo peso. Se observan sobre todo en niños que requieren o precisaron ventilación asistida, en los que puede estar indicada una monitorización cardiorrespiratoria durante 24-48 horas. Se asocian temporalmente con la vacunación con DTPe (5%-10%); la sustitución de DTPe por DTPa o DTPa-Hib las reduce muy significativamente; algún estudio reciente refiere que la administración simultánea de DTPa-Hib y MCC, puede incrementar su frecuencia a los niveles descritos para la DTPe. En todo caso, no constituyen una contraindicación para vacunar a la edad cronológica habitual.

- Artritis y artralgiás:** Son manifestaciones que oscilan entre artralgiás pasajeras coincidentes a menudo con reacciones vacunales intensas, y verdaderas artritis capaces incluso de cronificarse. Las primeras son respuestas de tipo inmunológico a vacunas como DTP o varicela. Entre las segundas destacan las consecutivas a la vacunación antirubeólica, mucho menos frecuentes en niños que en adultos, correlacionadas en ocasiones con una viremia persistente o también las atribuidas a la vacuna contra la enfermedad de Lyme.
- Exantemas:** Además de los que se producen por una verdadera infección por los microorganismos vacunales (sarampión, rubéola), existen erupciones urticariformes u otras de tipo del eritema polimorfo que pueden ser provocadas por los componentes heterólogos de diversas vacunas: DTP, Hib, SRP, rabia y varicela.
- Trombocitopenia:** Aunque no haya sido ratificada como RA, evidencias epidemiológicas contrastadas concluyen que existe una relación causal entre ciertas vacunaciones (DTP, SRP, S,R, y varicela), y trombocitopenias periféricas agudas, que ocasionalmente pueden manifestarse por una púrpura. Su mecanismo es inmunológico y son prácticamente siempre benignas, breves y transitorias,. Sólo la existencia de inmunodeficiencias o de antecedentes de reacciones previas vacunales similares o de una púrpura trombocitopénica idiopática de base, pueden representar motivos de contraindicación o precaución a la hora de administrar nuevas dosis de algunas de estas vacunas, particularmente las del sarampión y rubéola.

3. *Reacciones de hipersensibilidad.* Las vacunas, como agentes externos que son y actuando como antígenos, pueden producir reacciones de hipersensibilidad que, dependiendo de los mediadores químicos liberados y el tipo de reacción y sintomatología clínica acompañante, se pueden clasificar de la siguiente forma (Gell y Coombs):

- Reacción de hipersensibilidad tipo 1:** Es una reacción mediada por IgE en la que el antígeno de forma soluble activa los mastocitos liberando histamina. Son las más importantes desde el punto de vista clínico y se manifiestan en forma de rinitis alérgica, asma y anafilaxia, siendo esta última la forma más grave de la reacción. Se caracterizan por tres hechos: a) aparición brusca, a los 10-20 minutos de aplicada la vacuna; b) progresión rá-

vida, pudiendo poner en peligro la vida; y c) reversibilidad si se tratan adecuadamente. Esta reacción se puede dar en pacientes con historia de anafilaxia al huevo si se administran vacunas preparadas en huevos embrionados (gripe o fiebre amarilla).

En niños con antecedentes de reacciones alérgicas no anafilácticas al huevo o sus derivados, no están contraindicadas estas vacunas.

Las vacunas que, como la rubéola, están preparadas en cultivos celulares, pueden utilizarse sin problemas en niños con anafilaxia al huevo o sus derivados.

Algunas vacunas contienen trazas de antibióticos en su composición (estreptomina, neomicina y polimixina) y están contraindicadas en pacientes con anafilaxia a los mismos. Este hecho es muy infrecuente en la clínica y la historia previa de dermatitis de contacto o reacciones cutáneas por dichos antibióticos no es incompatible con la vacunación.

Entre los excipientes de las vacunas, existe el tiomersal, utilizado como esterilizante. Sólo están contraindicadas las vacunas que lo contienen en sujetos con reacciones anafilácticas al mismo (situación excepcional) y no en los casos que las reacciones sean de hipersensibilidad cutánea retardada, como la dermatitis de contacto.

Algunas vacunas contienen trazas de gelatina utilizada como estabilizante. En personas con historia de reacción grave tras la ingesta de gelatina, no deben utilizarse dichos compuestos.

En pacientes alérgicos al látex, que hayan tenido reacciones anafilácticas con este compuesto (situación muy poco frecuente) estarán contraindicadas las vacunas que se conservan o dispensan en recipientes de látex y que contienen trazas del mismo en su composición. Si sólo existen antecedentes de dermatitis de contacto al látex, no está contraindicado vacunar con este compuesto.

- Reacción de hipersensibilidad tipo 2:** Es una reacción citotóxica o citolítica que se produce por fijación del antígeno a las membranas celulares que da lugar a la producción de anticuerpos citotóxicos con destrucción celular. Rara vez se asocia a la administración de vacunas. Puede estar relacionada con la aparición de trombocitopenia secundaria a la vacunación con DTPe.
- Reacciones de hipersensibilidad tipo 3:** Son debidas a la formación de complejos inmunes con activación del complemento. Hay acúmulo de polinucleares con liberación de histamina y se manifiestan por lesiones cutáneas que aparecen entre las 2-10 horas después de la inyección del antígeno. Este tipo de reacciones se asocian a la administración repetida de anatoxinas diftérica y tetánica, dando lugar a una reacción local importante con inflamación y dolor que a veces puede acompañarse de síntomas generales como fiebre, cefalea y malestar.
- Reacción de hipersensibilidad tipo 4:** Es una reacción celular producida por células inmunocompetentes y no por anticuerpos. Es una reacción tardía

que aparece a las 24-72 horas de la reintroducción del antígeno. Se manifiesta clínicamente por una reacción inflamatoria localizada en el punto de inyección; en algunas ocasiones llega a producir una zona de necrosis local. Reacciones típicas de tipo IV son la prueba de la tuberculina (Mantoux) y las dermatitis de contacto.

Las principales sustancias que producen dermatitis de contacto y son utilizadas en la composición de algunas vacunas son la neomicina, la estreptomina y los derivados sales de etilmercurio como tiomersal y tiomerfonato. En los pacientes que tienen exclusivamente una dermatitis secundaria a la utilización tópica de estos productos, no está contraindicada la vacunación porque las vacunas se utilizan por otra vía, no por la vía cutánea causa de su sensibilización, tal como se ha referido anteriormente.

La **Tabla 8** resume algunas RA de las vacunas sistemáticas de más amplio uso.

Tabla 8. Reacciones adversas asociadas a vacunas

Vacuna	Reacción vacunal	Intervalo hasta aparición síntomas
DTP	Anafilaxia	24 horas
	Encefalopatía	7 días
	Shock	7 días
	Hipotonía-hiporrespuesta	10 horas
	Otras:	Sin límite
	Complicación Secuelas (o incluso muerte)	
Triple vírica (SRP) DT, Td, T	Anafilaxia	24 horas
	Encefalopatía	15 días (SRP)
	Convulsiones residuales	7 días (DT, Td, T)
	Otras:	Sin límite
	Complicación Secuela (o incluso muerte)	
	Polio oral (VPO)	Poliomielitis paralítica
Inmunodeficientes		6 meses
Inmunocompetentes		30 días
En la Comunidad, asociada a la vacuna		Sin límite
Otras:		Sin límite
Complicación Secuela (o incluso muerte)		
Polio inactivada (VPI)	Anafilaxia	24 horas
	Otras:	Sin límite
	Complicación Secuela (o incluso muerte)	

Bibliografía

- BATALLA J, FERNÁNDEZ N, TABERNER JL, VIDAL J. *Protocolos i pautes de vacunació per a la pràctica assistencial*. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona 1994.
- BATHA LM, WEXLER DL, ATKINSON WL. «A screening questionnaire for contraindications to vaccination». *Pediatr An* 2001; 30: 418-421.
- BLACK C, KAYE JA, JICK H. «MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura». *Brit J Clin Pharmacol* 2003; 55: 107.
- CDC. *Adverse events associated with 17 D-derived Yellow Fever vaccination - United States 2001-2002*. *MMWR* 2002; 51 (44): 989-993.
- CHEN RT, DE STEFANO F, DAVIS RL, et al. «The Vaccine Safety Datalink: Immunization research in Health maintenance Organizations in the USA». *Bull World Health Org* 2000;78:186-194.
- CLEMENTS CJ, GRIFFITHS E. The global impact of vaccines containing aluminium adjuvants. *Vaccine* 2002; 20: 524-533.
- DE SERRES G, BOULIANE N, DUVAL B, et al. «Oculo-respiratory Syndrome following influenza vaccination: Evidence for occurrence with more than one influenza vaccine». *Vaccine* 2003; 21: 2346-2353.
- HALSEY NA. «The Science of Evaluation of Adverse Events associated with vaccination». *Sem Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 205-214.
- KI M, PARK T, GON YI S, et al. «Risk Analysis of Aseptic Meningitis after Measles—Mumps-Rubella vaccination in Korean children by using a Case-Crossover design». *Am J Epidemiol* 2003; 157: 158-165.
- KROGER L, KORPPI M, BRANDER E, et al. «Osteitis cause by bacillus Calmette-Guerin vaccination: A retrospective analysis of 222 cases». *J Infect Dis* 1995; 172:574-576.
- MURPHY TV, GARGIULLO PM, MASSOUDI MS, et al. «Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine». *N EJ M* 2001; 344:564-572.
- RENNELS MB. «Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines». *Sem Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 196-198.
- SKORONSKI DM, STRAUSS B, DE SERRES G, et al. «Oculo-respiratory Syndrome: A new Influenza Vaccine-Associated Adverse Event?». *Clin Infect Dis* 2003; 36: 705-713.
- SLACK MH, SCHAPIRA C, TWAITES RJ, et al. «Acellular pertussis and meningococcal C vaccines: cardio-respiratory events in preterm infants». *Eur J Pediatr* 2003; 162: 436-437.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/nip/home-hcp.htm#Safety>
<http://www.cdc.gov/nip/recs/contraindications.htm>
<http://www.cdc.gov/od/nvpo/vacsafe.htm>
<http://www.iom.edu/focuson.asp?id=4189>
<http://www.vaccinesafety.edu/>
<http://www.immunize.org/concerns/>
<http://www.chop.edu/consumer/jsp/division/generic.jsp?id=75694>
<http://www.paho.org/english/ad/fch/im/ImmunizationSafety.htm>
<http://www.iom.edu/project.asp?id=4705>

<http://brightoncollaboration.org/en/index.html>
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www585.pdf>
<http://www.who.int/docstore/bulletin/pdf/2000/issue2/bu0322.pdf>
http://www.acsh.org/publications/reports/vaccines_sr2003.html
<http://www.cdc.gov/nip/recs/contraindications.pdf>

Preguntas

¿Por qué se debe vacunar a los niños si pueden padecer efectos adversos, a veces graves, secundarios a las vacunas?

Las reacciones adversas secundarias a las vacunas son mucho menos frecuentes (100-1000 veces menos) que las provocadas por la enfermedad natural. Vacunar es la mejor manera de proteger a los niños de enfermedades evitables.

Si las enfermedades infectocontagiosas prácticamente han desaparecido ¿Por qué vacunar?

Para proteger a los niños frente a las mismas o su posible reaparición. Sólo se llegarán a erradicar consiguiendo la vacunación de la población susceptible. Es importante que no queden bolsas de niños sin vacunar.

Controversias de interés sobre la seguridad de las vacunas en niños

*José María Corretger Rauet
Teresa Hernández-Sampelayo Matos*

El espectacular desarrollo de compuestos inmunizantes sumamente eficaces durante el último siglo y su disponibilidad en amplias capas de la población mundial, se ha reflejado en un extraordinario descenso de la morbimortalidad por enfermedades antaño prevalentes. Los constantes avances biotecnológicos y sociales van permitiendo el control de un número cada vez mayor de procesos patológicos a través de la implementación universal de nuevas estrategias vacunales y la incorporación de nuevas vacunas. Su contrapartida es la posibilidad de algunas reacciones adversas, en general benignas, bien identificadas y siempre muy inferiores en cantidad e intensidad a las que pueden ocasionar las enfermedades naturales que se proponen evitar; solo excepcionalmente son graves o irreversibles.

Paradójicamente, se está instaurando una creciente preocupación pública acerca de los riesgos y la seguridad de las vacunaciones, reales o supuestos. La virtual eliminación de la mayoría de enfermedades infecciosas antes frecuentes, crea el espejismo de su inexistencia o improbabilidad y se sobrevaloran los potenciales efectos secundarios de las inmunizaciones, a menudo magnificados y erróneamente interpretados por asociaciones civiles y medios de comunicación. Recientemente, algunas vacunas han sido responsabilizadas del desarrollo de enfermedades y trastornos sistémicos, varios de ellos de naturaleza crónica, de creciente constatación en países industrializados. Hasta el momento nunca se han demostrado efectos vacunales de este tipo en humanos, a pesar de su permanente investigación en todas las fases de creación y uso de preparados inmunizantes. En la gran mayoría de los casos, se trata de una relación casual, correspondiendo a una asociación estrictamente temporal, en edades de la infancia en las que coinciden el habitual reconocimiento de estas enfermedades y la administración sistemática de determinadas inmunizaciones activas; en otros, constituyen especulaciones derivadas de experimentaciones en animales de laboratorio. Estos aspectos circunstanciales no excluyen, evidentemente, la necesidad e interés de

seguir extremando y perfeccionando los medios sistemáticamente dispuestos para evaluar, e identificar científicamente, los riesgos verdaderos que puedan atribuirse a vacunas y a incrementar su seguridad.

La **Tabla 1** resume los principales procesos patológicos atribuidos infundadamente a vacunas que se administran durante la infancia, comentándose a continuación los aspectos que han suscitado más polémica.

Tabla 1. Controversias recientes sobre la seguridad de las vacunas

Patologías atribuidas	Vacunas incriminadas
Autismo. Trastornos del neurodesarrollo	SRP. Vacunas con tiomersal
Enfermedades desmielinizantes y autoinmunes	HB
Síndrome de Guillain-Barré	T, SRP, HB
Encefalopatía espongiiforme	DTPa, Hib, HA
Encefalopatía permanente	DTPe
Muerte súbita del lactante	DTPe
Diabetes mellitus tipo 1	Hib, HB
Asma bronquial. Enfermedades atópicas	DTPe, SRP, VPO, Hib, antigripal
Enfermedad inflamatoria intestinal	S, SRP
Artritis crónica	Vacuna contra la enfermedad de Lyme
Depresión inmunitaria	Combinaciones vacunales
Retroviris	SRP, VPO, fiebre amarilla

Enfermedad inflamatoria intestinal

Entre otras teorías etiopatogénicas no comprobadas, se barajó al virus del sarampión como causa de enfermedad inflamatoria intestinal. En 1998, Wakefield y colaboradores la atribuyeron a los virus del sarampión atenuados componentes de la vacuna triple vírica, basándose en estudios clínicopatológicos de un reducido número de niños afectados de la enfermedad; de este modo pretendían demostrar su responsabilidad causal, sugerida unos años antes (1995) a partir de un estudio realizado en Gran Bretaña, cuestionado por múltiples razones metodológicas. Tal afirmación ha resultado especulativa y carente de evidencias científicas. Ningún investigador ha constatado actividad viral en las lesiones gastrointestinales de pacientes, ni una potencial acción lesiva local del virus. Extensos estudios epidemiológicos retrospectivos y prospectivos diseñados al efecto en Finlandia y EEUU, no han hallado correlación alguna entre la prevalencia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la administración de compuestos conteniendo la vacuna del sarampión, ni los posibles efectos

potenciadores de las edades en que se efectúan la primovacunación y la revacunación. Las cuales deben seguir indicándose incluso a niños con familiares afectos de estos procesos, dada la improcedencia de su contraindicación.

No puede en modo alguno afirmarse que la interrupción o modificación de las actuales pautas inmunizantes, pudiesen reducir el riesgo de padecimiento posterior de una enfermedad inflamatoria intestinal; permitirían en cambio el resurgimiento del sarampión y sus complicaciones, como ha demostrado la aparición de graves brotes de la enfermedad en poblaciones en las que las coberturas vacunales fueron insuficientes.

Tiomersal y trastornos del neurodesarrollo

El tiomersal, (o timerosal), contenido clásicamente en numerosos preparados inmunizantes, ha sido objeto de considerable polémica durante los últimos años, por su presunta responsabilidad en la aparición de autismo y trastornos del desarrollo neuropsíquico en niños (síndrome de hiperactividad y déficit de atención, retardos del lenguaje o habla). Se trata de un compuesto órganomercurial usado en la fabricación de vacunas desde 1930, cuando se demostró que prevenía de forma muy eficaz la contaminación bacteriana y fúngica de los productos a los que era añadido. Puede utilizarse durante el proceso de fabricación de una vacuna para inactivar determinados microorganismos, o bien ser añadido posteriormente como conservante para prevenir la contaminación del producto ya fabricado, especialmente en los envases multidosis. Así, la cantidad presente en las vacunas ha sido variable: hay vacunas exentas de tiomersal, otras que contienen trazas de dicho compuesto (< 1 mcg por dosis) incorporado a la vacuna como antiséptico en la fase de producción de la misma y por último, un tercer grupo de vacunas en las que el tiomersal se añade posteriormente como conservante. Estas últimas son aquellas que se presentan en viales multidosis, en las que el tiomersal se incorpora en diversas concentraciones para evitar la contaminación del vial una vez abierto. Muchas de estas vacunas han sido ya retiradas del mercado, pero en algunas de ellas, como la mayoría de vacunas de la gripe, se utilizan y se han aplicado millones de dosis de la misma sin apenas efectos adversos.

El tiomersal se metaboliza a etilmercurio ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Hg}^{+2}$) y tiosalicilato. Contiene un 49,6% de mercurio. La cantidad final de Hg que se detecta en las vacunas es mínima ($< 0,5$ mcg/dosis de 0,5 mL).

Es conocido que la exposición a grandes concentraciones de mercurio o a concentraciones bajas pero mantenidas del mismo, tiene efectos tóxicos. En forma de metilmercurio provoca daños permanentes cerebrales, renales y fetales. La mayoría de los estudios realizados sobre la toxicidad del mercurio, lo han sido sobre la exposición a metilmercurio, muy difundido en la naturaleza, por contaminación ambiental y en pescados contaminados en determinadas áreas geográficas (Japón, zona de lagos en Canadá).

En cuanto al etilmercurio en humanos, no está claro cuál es su potencia como neurotoxina, cuál es el valor patogénico de su detección en sangre, ni incluso si es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica. Parece que la mayoría del etilmercurio metabolizado a partir del tiomersal es rápidamente eliminado por heces. Estudios realizados en lactantes han comprobado que la vida media del etilmercurio en niños expuestos a tiomersal es mucho menor que la del metilmercurio y que los niveles sanguíneos alcanzados de mercurio estaban muy por debajo de los límites aceptados por las agencias de protección ambiental para el metilmercurio (Tabla 2).

Tabla 2. Límites tolerables de metilmercurio/día⁽¹⁾ en niños < 7 meses

Fecha	Agencia Departamento	Dosis tolerable diaria de Hg / mcg / kg ⁽²⁾ / día	Dosis Hg (mcg) Acumulativa máxima
1997	EPA-EE.UU. ⁽³⁾	0,10	81
1999	ATSDR-EE.UU. ⁽⁴⁾	0,30	242
1999	FDA-EE.UU.	0,48	387
1998	Health-Canadá	0,20	162

⁽¹⁾ Este límite máximo permitido se basa en la exposición a metilmercurio. No hay recomendaciones establecidas para el etilmercurio.

⁽²⁾ Se asume el cálculo de peso para percentil 5, de niños con peso de 3,840 Kg.

⁽³⁾ EPA-«Environmental Protection Agency».

⁽⁴⁾ ATSDR-«Agency for Toxic Substances and Disease Registry».

La preocupación que ha suscitado la utilización del tiomersal en vacunas, surgió del hipotético riesgo de someter a lactantes sanos a dosis repetidas, acumulativas, de Hg potencialmente tóxico. Los lactantes y especialmente si son recién nacidos pretérmino, debido a su escaso peso corporal, tendrían proporcionalmente mayores concentraciones hemáticas de etilmercurio que los niños mayores o los adultos expuestos a las mismas dosis de tiomersal. Además, su SNC más inmaduro, teóricamente podría verse más fácilmente afectado por sus efectos neurotóxicos; hecho que no ha podido demostrarse. No existe pues evidencia científica de que el tiomersal interfiera en el desarrollo cerebral u ocasione trastornos en la evolución psicomotriz de lactantes y niños, por lo que actualmente su presunta implicación es meramente especulativa.

En respuesta a todas estas consideraciones la OMS, en su Boletín Epidemiológico, ha resumido la polémica afirmando que «el riesgo de no vacunar supera con mucho el riesgo teórico de neurotoxicidad adjudicado al tiomersal» y que «por el momento no existe evidencia demostrada de toxicidad en lactantes, niños ni adultos expuestos a tiomersal».

No obstante, por el «principio de la prudencia», se ha recomendado eliminar o reducir el tiomersal como excipiente de los productos vacunales, de modo que, hoy día, prácticamente todos los preparados vacunales para la primovacunación sistemá-

tica de los lactantes, están exentos o contienen cantidades exiguas de tiomersal. En la **Tabla 3** se exponen las vacunas cuya composición incluye aun alguna cantidad de tiomersal. La posibilidad de reacciones de hipersensibilidad al tiomersal constituye un tema aparte que se comenta en otros capítulos del libro.

Tabla 3. Vacunas con tiomersal comercializadas en España (mayo 2003)

Vacuna	Nombre comercial	Laboratorio	Tiomersal (por dosis 0,5 mL)
DTPe	DTP Méricux	AP MSD	< 0,05 mg
	Trivacuna	Leti	< 0,05 mg
DTPe-HB	Tritanrix-Hep B	GSK	25 mcg
HB	Engerix B	GSK	Trazas ⁽¹⁾
DT	Anatoxal DiTe	Berna	0,05 mg
	Divacuna DT	Leti	0,05 mg
T	Anatoxal Te	Berna	0,05 mg
	Toxoide tetánico	Leti	0,05 mg
Td	Diftavax	AP MSD	< 0,05 mg
VPN 23	Pnu-immune	Wyeth	0,05 mg
Gripe	Fluarix	GSK	0,05 mg
	Imuvac	GR Solvay	0,05 mg

⁽¹⁾ < 1 mcg de tiomersal (< 0,5 mcg de Hg) por dosis.

En resumen, los antisépticos son componentes importantes de las vacunas, al evitar la contaminación de las mismas, especialmente en viales multidosis. En general los compuestos monodosis no los precisan, por lo que están libres de tiomersal; pero éstos son envases de alto coste y poco prácticos para las campañas masivas de vacunación. En el momento actual se están buscando alternativas al tiomersal, como el fenoxietanol, potencialmente menos tóxico aunque algo menos efectivo.

En espera de la eliminación del tiomersal de todas las vacunas sistemáticas, varios organismos internacionales, muy recientemente (marzo 2003) el programa de vacunaciones de Canadá, han hecho las siguientes **recomendaciones** en relación a su hipotética neurotoxicidad:

- Enfatizar la importancia que tienen los programas de vacunación sobre el control de enfermedades transmisibles y que tanto el público como el personal sanitario debe confiar en la seguridad de las vacunas.
- Aunque el riesgo de neurotoxicidad es más teórico que real, siempre que sea posible se utilizará en lactantes vacunas que no contengan tiomersal, con el fin de reducir cualquier exposición innecesaria al mercurio y para mantener la confianza del público en los programas de vacunación.
- Si son necesarias, no se rechazarán las vacunas que contengan tiomersal ya que el riesgo de posibles efectos tóxicos no ha sido demostrado.

- Las trazas de tiomersal presentes en algunas vacunas (<0,5 mcg de mercurio por dosis) son insignificantes desde el punto de vista clínico. Sólo se tendrán en cuenta si hay historia previa de hipersensibilidad.
- Todos los compuestos vacunales deben garantizar su estabilidad y esterilidad. Se insta a los laboratorios a la búsqueda de alternativas al tiomersal.

Autismo infantil

Una hipotética (heurística) relación causal entre la vacuna triple vírica y el desarrollo de enfermedades del espectro autista, fue sugerida por Wakefield y colaboradores, en el mismo trabajo en el que la consideraban causa de enfermedad inflamatoria intestinal. Partieron de la observación de 12 niños afectos de esta patología que presentaron regresiones agudas en su desarrollo psicomotor, 8 de ellos con autismo, poco después de recibir la SRP. Prejuzgaron que sería consecuencia de una mala absorción de nutrientes esenciales (vitamina B 12), debida a una hiperplasia nodular linfóide ileal provocada por el virus vacunal. Informes anecdóticos y algunos trabajos sustentados en metodologías subóptimas, pretendieron apoyar esta especulación, responsabilizándola de aumentos de casos de autismo reconocidos durante los últimos 20 años. Las más recientes investigaciones contradicen esta deducción: a) la teoría etiopatogénica aducida nunca ha sido identificada posteriormente ni se explica por ningún mecanismo biológico plausible; la detección de fragmentos virales en la biopsia intestinal es insuficiente para atribuirle un papel causal, puesto que no se halla exclusivamente en niños autistas; b) los estudios histopatológicos del SNC de pacientes autistas evidencian alteraciones ya establecidas durante las fases precoces del desarrollo embrionario; c) antes de la edad de la aplicación de la SRP pueden detectarse en estos niños manifestaciones subclínicas de autismo, si bien suelen ser infravaloradas; d) la experiencia clínica aboga claramente por la existencia de una base genética del trastorno; e) numerosos estudios epidemiológicos, desarrollados en EEUU, Europa y Japón, han mostrado la falta de correspondencia o paralelismo entre incrementos de casos de autismo y del número de niños inmunizados, mostrando porcentajes equivalentes de autismo entre las poblaciones inmunizadas y no inmunizadas, lo mismo que sucede con otras alteraciones del desarrollo neuropsíquico. De todo ello se infiere una intensa evidencia de rechazo de una asociación causal entre la vacunación con SRP y procesos del espectro autístico; y negación de las potenciales ventajas de la administración independiente de las vacunas integradas en la triple vírica, con el pretendido objetivo de evitar una «sobrecarga del sistema inmunitario» del receptor. La presunta asociación debe interpretarse como una simple coincidencia temporal, entre la edad de la primovacunación (≈ 15 meses) y la del reconocimiento habitual del autismo infantil (18-30 meses).

Las vacunas contra la tos ferina, la antirrubéolica administrada en el periparto, las multicomponentes y las que contienen tiomersal, también han sido incriminadas irresponsablemente de provocar trastornos autistas: ninguna evidencia científica soporta estas hipótesis.

Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes del SNC

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno neurológico caracterizado por una destrucción de la mielina mediada por mecanismos autoinmunes; su incidencia es máxima entre los 20 y 40 años y en el sexo femenino. Enfermedad de base genética, su presentación estaría propiciada por factores ambientales, incluyendo agentes infecciosos. La sospecha de que la vacunación contra la hepatitis B fuera uno de ellos fue divulgada por la publicación en Francia, en 1994, de un número creciente de casos de la enfermedad, meses después de introducir su administración sistemática a neonatos y adolescentes del país. Los estudios epidemiológicos analíticos desarrollados hasta el presente desmienten esta posibilidad: a) investigaciones posteriores en la propia Francia hasta el año 1998, mostraron una incidencia de EM inferior en personas vacunadas que la esperada en una población no inmunizada de características equivalentes (0,6 vs 1-3 / 100.000); b) las revisiones efectuadas por Comités de Expertos de la OMS y del IOM, han evidenciado la ausencia de un riesgo aumentado de EM tras la inmunización activa frente a la hepatitis B; c) datos procedentes del «Vaccine Safety Datalink (VSD) Project» no mostraron correlación alguna entre vacunación y el desarrollo de la enfermedad; d) la edad de su presentación y el predominio en el sexo femenino no ha experimentado variaciones tras la implementación de la vacunación sistemática universal contra la hepatitis B. Por otra parte, diversos estudios realizados en Europa y EE.UU., descartan cualquier responsabilidad causal en exacerbaciones de la enfermedad y del número de dosis administradas.

Ningún estudio ha evidenciado tampoco ninguna relación causal o precipitante entre cualquier vacunación y el desarrollo de otras enfermedades neurológicas desmielinizantes (la encefalomiелitis diseminada aguda, entre ellas), tanto en adultos como en niños.

Encefalopatía permanente

El nexo causal entre la vacuna antipertúsica de células enteras, administrada en forma de DTPe, y una encefalopatía grave con secuelas permanentes, nunca ha sido definitivamente demostrado. Pero, dada la imposibilidad deontológica actual, de reproducir el único estudio que ha acumulado un número suficiente de casos entre amplias poblaciones de niños vacunados y no vacunados («National Childhood Encephalopathy Study», Gran Bretaña 1976-1979), es prudente respetar las conclusiones del IOM en 1994, al conceder que «el cotejo de evidencias es consistente acerca de una relación causal entre la DTPe y una disfunción crónica del sistema nervioso, si se inicia en forma de enfermedad neurológica aguda dentro de los 7 días siguientes a la vacunación». El riesgo de su aparición sería inferior a 1 caso por 330.000 dosis, sin que se pueda afirmar la responsabilidad unívoca de la inmunización.

Síndrome de Guillain-Barré por vacunas no antigripales

Mientras parece poder admitirse una asociación causal entre precedentes administraciones de determinados lotes de vacunas antigripales inactivadas y la aparición de un síndrome de Guillain-Barré, su presentación tras otras vacunaciones (T, SRP, HB) debe asignarse a simples coincidencias temporales.

Otras enfermedades autoinmunes

A la vacuna de la hepatitis B, responsabilizada inadecuadamente de desencadenar enfermedades autoinmunes que aquí se comentan con cierta extensión (EM, diabetes tipo 1), se le ha atribuido un papel causal en la aparición de enfermedades del tipo lupus eritematoso sistémico y de artritis reumatoide. No existe ninguna evidencia científica de tales hipótesis. Tampoco de que la aplicación de vacunas múltiples pueda propiciar estas u otras enfermedades autoinmunes.

Conviene, no obstante, adoptar estrategias de control que aseguren que generaciones nuevas de vacunas y de adyuvantes, no puedan favorecer asociaciones de este género, a través de un potencial mimetismo molecular o inmunológico, entre componentes vacunales y sus receptores.

Muerte súbita del lactante

Se entiende por **muerte súbita inesperada** (MSI) del lactante la que acaece bajo estas características en niños menores de 1 año, sea o no identificada su causa. El término **síndrome de la muerte súbita del lactante** (SMSL) define a la MSI que permanece inexplicada, a pesar de una investigación exhaustiva que incluye un examen necrópsico completo, de las circunstancias del fallecimiento y de los antecedentes previos. Representa alrededor del 80% de casos de MSI y el porcentaje mayor de muertes posneonatales en países desarrollados.

Las vacunaciones protegen frente a enfermedades que contribuyen a la mortalidad infantil. Paradójicamente, la hipótesis de que la vacuna DTPe puede ser responsable de casos de SMSL ha gozado de cierta aceptación. Esta posibilidad ha sido taxativamente descartada por un gran número de estudios epidemiológicos. Por ello, el «Immunization Safety Review Committee» del IOM (EE.UU.), ha concluido, en marzo del 2003, que las evidencias científicas rechazan una relación causal de la DTPe con el SMSL, así como entre este síndrome y la aplicación a lactantes de vacunas múltiples; el Comité recomienda paralelamente la necesidad de proseguir las investigaciones para aclarar su etiología. Varios autores la proponen a partir de variaciones de la **hipótesis del triple riesgo** de Filiano y Kinney, que explicaría una gran parte de casos de SMSL por la intervención de 3 factores: a) especial vulnerabilidad del lactante (p.ej., una anomalía cerebral inidentificable mediante los actuales méto-

dos necróticos); b) presencia de un periodo crítico del desarrollo (p.ej., del control homeostático); y c) exposición a algún agente estresante externo (hipertermia, posición en la cuna, infección...).

Al igual que con otras vacunas y en otras épocas, recientemente, en el año 2003 ha surgido la polémica de la posible relación entre la administración de **vacunas combinadas hexavalentes** y el **síndrome de muerte súbita** a raíz de la declaración epidemiológica en Europa de 5 casos de muerte súbita en niños en las 24 horas posteriores a la administración de una vacuna hexavalente.

Con el fin de analizar la documentación existente y pronunciarse sobre la seguridad de estas vacunas, el Comité Científico CPMP («Committee for Proprietary Medicinal Products») de la EMEA («European Agency for the Evaluation of Medical Products») revisó la seguridad de las vacunas hexavalentes autorizadas por procedimiento centralizado, Hexavac e Infanrix Hexa. El Comité realizó una revisión detallada de los informes que se recibieron como parte de los estudios rutinarios de monitorización de la seguridad post-comercialización de las dos vacunas hexavalentes (farmacovigilancia) durante un periodo de dos años y medio. En este periodo se estima que se han utilizado a escala mundial 8,7 millones de dosis de vacunas hexavalentes que corresponden a la vacunación de 3 millones de niños. Hexavac e Infanrix Hexa son las únicas vacunas autorizadas en la Unión Europea que confieren protección frente a seis enfermedades infecciosas graves que pueden poner en riesgo la vida (difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B y enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b).

El CPMP, durante su reunión del 23-25 de abril de 2003, concluyó que no hay cambios en el perfil de riesgo/beneficio de estos productos y que por lo tanto, no recomendaba ningún cambio en las condiciones actuales de uso de las vacunas hexavalentes.

Expertos y miembros del CPMP, dirigidos por el presidente del CPMP, Dr. Daniel Brasseur, se reunieron en la EMEA el 26 de marzo y el 8-9 de abril del 2003, para investigar si existía alguna relación entre las vacunas y los casos comunicados. Entre los convocados a la reunión estaban los médicos forenses que habían realizado las autopsias, pediatras con experiencia en vacunas y en el SMSL y epidemiólogos. Basándose en la información disponible, el CPMP concluyó que:

- La vacunación ofrece beneficios a cada niño y a la población general. El CPMP considera que los beneficios de la vacunación superan ampliamente los posibles riesgos de las vacunas existentes, incluyendo las vacunas hexavalentes, y que la vacunación se debería continuar de acuerdo con las pautas de vacunación nacionales.
- La causa de las muertes permanece sin explicación y basándose en los datos disponibles, no es posible establecer una asociación causa - efecto con las vacunas hexavalentes. En estos casos de Síndrome de Muerte Súbita del Lactante, las infecciones virales, los trastornos metabólicos, las reacciones alérgicas o las obstrucciones respiratorias fueron posibles causas sin embargo, no se pudo

confirmar que ninguna de ellas fuera definitivamente la causa de la muerte. El Comité también consideró como posibles factores de riesgo, los antecedentes familiares de epilepsia o convulsiones en la infancia que fueron comunicados en 3 de los 5 casos. Sin embargo, el CPMP concluyó que la descripción clínica de estos casos no proporcionaba evidencia suficiente para identificar los antecedentes familiares de epilepsia como un posible factor de riesgo.

- El CPMP no recomienda ningún cambio en las condiciones actuales de uso de estos productos que deberían ser seguidos estrechamente por los profesionales sanitarios (<http://www.emea.eu.int/hums/human/epar/g-lepar.htm>)
- El CPMP continuará monitorizando minuciosamente estas vacunas en caso de que apareciera nueva información.

El día 2 de mayo de 2003 se informa por la EMEA (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/234703en.pdf>) de la reunión plenaria n.º 92 del CPMP de fecha 23-25 de abril, para el análisis y revisión detallada de 5 declaraciones de muerte de causa no explicada en niños, ocurridas a las 24 horas de recibir vacunas hexavalentes. Como resumen de la misma informan que no hay cambios en el perfil de beneficio/riesgo de estos productos por lo que **no recomiendan ningún cambio en sus condiciones actuales de utilización** y que su administración debiera ser estrechamente monitorizada por los profesionales sanitarios. Finalmente, el 1 de diciembre de 2003, un nuevo informe (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/588903en.pdf>) ratifica los dos informes previos.

Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo 1), es una enfermedad de habitual presentación en la infancia, cuya incidencia ha aumentado notablemente durante el último cuarto de siglo. Este hecho motivó a autores finlandeses y neozelandeses a investigar su posible conexión con las vacunaciones frente al Hib y a la hepatitis B, introducidas en sus calendarios vacunales en el transcurso de estos años. Algunos resultados preliminares parecieron apoyar débilmente esta hipótesis. Estudios posteriores y reanálisis realizados por el «VSD Project» y diferentes Comités de Expertos, la refutaron. La diabetes mellitus tipo 1 es un trastorno autoinmune, que se desarrolla en personas genéticamente susceptibles por inducción de factores ambientales. Ninguna inmunización, ni la edad en la que se practique, se puede relacionar causalmente con el incremento de su incidencia, que se ha apreciado a nivel universal e independientemente de la incorporación o no de nuevas vacunas.

Por otra parte, investigaciones en animales promovieron la especulación de que, la aplicación de vacunas a partir de los 2 meses de edad, incrementaría el riesgo de padecer este tipo de diabetes; inversamente, su administración durante el periodo neonatal (BCG; HB), lo reduciría. Diversos estudios, ratificados por el VSD, han descartado cualquier interpretación causal de estas discutibles comunicaciones en humanos.

Enfermedades atópicas

La idea de que el empleo de múltiples vacunas comporta un incremento de manifestaciones atópicas, sobre todo de asma bronquial, surgió de un supuesto hasta el momento estrictamente teórico: la **hipótesis de la higiene**. Según ella, representaría la consecuencia de una falta de los estímulos antigénicos inducidos por el padecimiento de infecciones durante la infancia. Se admite que la exposición posnatal temprana del sistema inmunitario, en fase de desarrollo, a antígenos de naturaleza infecciosa (virus y bacterias, entre otros), activa la producción de una subpoblación de los linfocitos T cooperadores, las células Th1, las cuales liberan citocinas moduladoras de las respuestas inmunológicas normales frente a aquellos antígenos; al mismo tiempo, provoca un incremento en la producción de la citocina IL - 10, que juega un papel clave en la supresión de la actividad de las células implicadas en las reacciones alérgicas y autoinmunes. La mejoría de las condiciones higiénico-sanitarias conlleva una disminución de contactos con antígenos «naturales», lo que se traduciría en una reducción de la producción de linfocitos Th1, de sus citocinas y de IL- 10. Bajo estas condiciones, la exposición posterior a antígenos, entre ellos los vacunales, estimularía el desarrollo de Th2, quebrando el ajustado equilibrio fisiológico Th1/Th2 posneonatal. Las células Th2, constituyen la subpoblación de linfocitos cooperadores que liberan citocinas inductoras de la producción de IgE por las células B, así como de eosinófilos: su predominio abocaría al establecimiento de reacciones de tipo alérgico en personas predispuestas; al mismo tiempo, la disminución de IL-10 facilitaría el desarrollo de enfermedades alérgicas o autoinmunes. Las vacunas implicadas incluyen DTPe, SRP, VPO, HB, Hib y las antigripales. El aluminio, adyuvante contenido en varias de ellas, podría asimismo favorecer respuestas mediadas por células Th2.

La hipótesis de la higiene no ha sido corroborada, ni es suficientemente explicativa. El incremento de enfermedades alérgicas nunca se ha podido vincular científicamente al uso sistematizado de vacunas y se inició mucho antes de la introducción de preparados múltiples; en su progresión habrán influido una gran variedad de factores, en gran parte derivados de cambios en los estilos de vida en el curso de las últimas décadas. Autores finlandeses han reportado, contrariamente, un predominio significativo de enfermedades atópicas en niños con el antecedente de haber sufrido el sarampión en comparación con los vacunados. El principal factor asociado al establecimiento de procesos alérgicos, sería el predominio de linfocitos Th2 desde el nacimiento, existente desde antes del inicio de las inmunizaciones y actuante sobre una base genética.

Cáncer

La constatación de que el virus de simio 40 (SV40), descubierto en 1961, había contaminado algunos lotes de vacuna antipolio, producidos en células de riñón de mono rhesus, y de que se asociaba experimentalmente con el desarrollo de cáncer en

roedores, determinó su inmediata retirada y el establecimiento de estrictos controles que certificasen la ausencia de SV40 en los preparados vacunales. A pesar de ello, el virus fue detectado en vacunas VPI y VPO comercializadas hasta el 1963, e incluso en algunos lotes de vacunas contra la hepatitis A administradas a principios de 1980. Datos experimentales en hamsters recién nacidos han mostrado que el riesgo de carcinogénesis en animales estaría relacionado con las dosis de virus administradas y con desarreglos inmunitarios, disminuyendo con la edad del receptor.

El SV40 ha sido aislado en neoplasias cerebrales, mesoteliomas, osteosarcomas y linfomas no-Hodgkin humanos, aunque ello puede representar una presencia inocua, sin responsabilidad causal o contributiva al desarrollo de estos tumores: su detección no es constante y muchos laboratorios han sido incapaces de reproducir hallazgos incriminatorios plausibles. La reciente comprobación de la identidad genética de algunas de las cepas virales aisladas con las contenidas en algunos lotes de VPI, ha añadido un nuevo factor a considerar. Desde el reconocimiento de estos hechos, el «Immunization Safety Review Committee» del IOM, en EE.UU., está permanentemente revisando los datos que permitan determinar el especial riesgo de padecer este tipo de tumores entre la población en su momento inmunizada con aquellos preparados. Hasta el momento este riesgo no ha sido constatado. Los estudios epidemiológicos tampoco han registrado diferencias significativas entre las poblaciones que han recibido o no dichas vacunas. Sólo un estudio comprendiendo miles de personas expuestas al SV40, podría ser capaz de determinar incuestionablemente la posibilidad de una relación causal, que una vez más cabe considerar muy improbable.

Por otra parte, se ha especulado sobre una posible relación entre la vacuna de la hepatitis B y un riesgo incrementado de leucemia infantil. Varios estudios han sido incapaces de evidenciar esta hipotética asociación, así como con cualquier otra vacuna de uso sistemático en la población infantil.

Sobrecarga y deterioro de los sistemas inmunitarios

Se ha intentado incluir a las inmunizaciones activas entre las posibles causas externas capaces de modificar la inmunidad: favorecería la presentación de procesos asociados a su disfunción (alergias y diabetes, entre otras) y de enfermedades infecciosas potencialmente graves, desde un resfriado común o una otitis media a neumonías y meningitis («infecciones heterólogas»). En un reciente informe, el IOM niega que las actuales estrategias vacunales comporten estos riesgos. Las investigaciones sobre los mecanismos biológicos que pudiesen provocar estos efectos muestran, por el contrario, la aportación vacunal de un cierto grado de protección general frente a las infecciones: desde la introducción del uso sistemático de nuevas vacunas, ha disminuido en su conjunto la incidencia de enfermedades infecciosas, sean o no susceptibles de vacunación.

El principal mecanismo aducido en defensa de la hipótesis, es la recepción, durante la infancia, de un excesivo número de antígenos a través de vacunaciones, cau-

sando una sobrecarga de los sistemas inmunitarios en desarrollo, debilitándolos en última instancia. Los actuales calendarios de vacunaciones infantiles, por el contrario, contienen muchas menos sustancias antigénicas que los precedentes, debido a la mayor pureza y especificidad de los actuales preparados inmunizantes: a) las vacunas Pe, que contienen unos 3000 antígenos, han sido desplazadas por las Pa, que solo contienen de 2 a 5; b) las nuevas vacunas incorporadas a los calendarios poseen sólo uno (HB) o escasos antígenos. En conclusión, el cumplimiento de la totalidad de las indicaciones vacunales actualmente posibles, representaría la administración de un máximo de 160 antígenos, frente a los más de 3000 que contenían las vacunas sistemáticas de los años 1980. Se calcula que el organismo del lactante sano, está preparado para desarrollar anticuerpos efectivos frente a 10.000 antígenos vacunales en todo momento. Y, en cualquier caso, el número de antígenos a los que se ve expuesto naturalmente es infinitamente superior al que le enfrentan las inmunizaciones.

Infeción por retrovirus

La posibilidad de que algunas vacunas (SRP, antiamarílica, VPO) pudiesen transmitir una retrovirosis, ha sido desmentida por las evidencias científicas.

- a) Vacunas SRP y de la fiebre amarilla. En algunos lotes de estas vacunas se han detectado retrovirus aviares, que proceden de las células de embrión de pollo en que han sido producidas.. Estos virus carecen de poder infeccioso para el hombre; en los sueros de vacunados no se detecta ninguna respuesta humoral específica a estos agentes.
- b) Vacuna VPO. Se difundió que, en los años 1950, el uso de un preparado conteniendo cepas vacunales contaminadas (Wistar), ocasionó una diseminación de infecciones por el HIV en Africa; se trató de una especulación imaginada por la novelización de esta posibilidad, atribuida a la preparación de la vacuna en tejidos de chimpancé, que en la realidad nunca se llevó a cabo.

Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Hace varios años, se emplearon, en la fabricación de algunas vacunas, sustancias de origen bovino (suero, sangre, gelatina, enzimas) procedentes de zonas europeas en las que se habían detectado casos de encefalopatía espongiiforme bovina. Ello planteó la teórica posibilidad de que actuaran como vehículos de transmisión de la enfermedad al hombre. Nunca se ha demostrado. No existe ningún dato científico que pruebe una asociación entre vacunaciones y la variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, aunque se siguen efectuando controles en receptores de preparados hipotéticamente implicados: algunos lotes de vacunas DTPa, Hib, HA, quizás de VPO, antirrábica, antineumocócica polisacárida y del carbunco. Se puede conseguir un listado de compuestos vacunales preparados con materiales de origen bovino en la Web

www.fda.gov/cber/bse/bse.htm#usda. A partir del año 2001, se ha eliminado cualquier sustancia potencialmente contaminable por priones en los procesos de manufacturación de agentes inmunizantes. En cualquier caso, dada la práctica ausencia de riesgos en la administración de aquellos preparados, el temor a ellos no justifica su descarte en el momento de determinar su indicación, como afirma el PHS («Public Health Service»), de EE.UU.

Bibliografía

- BALL LK, BALL R. «An assesment of thimerosal use in childhood vaccines». *Pediatrics* 2001; 107:1147-1154.
- Canada Communicable Disease Report. «Statement on thimerosal». *CCDR* 2003; 29 (ACS-1): 1-10.
- CDC. «Notice to readers: Public Health Service recommendations for the use of vaccines manufactured with bovine-derived materials». *MMWR* 2000; (50): 1137-1138.
- CHEN RT, DEStEFANO F, PLESS R et al. «Challenges and controversies in immunization safety». *Infect Dis Clin North A* 2001; 15: 21-39.
- DEStEFANO F, MULLOOLY J, OKORO J et al. «Childhood vaccinations, vaccination timing, an risk of type 1 diabetes mellitus». *Pediatrics* 2001; 108 (6): e 112.
- DEStEFANO F, GU D, KAMARZ P et al. «Childhod vaccinations and risk of asthma». *PIDJ* 2002; 21: 498-504.
- DONALD A, MUTHU V. «Child Health. Measles». *Clin Evid* 2002; 7: 331-340.
- FISHER SG, WEBER L, CARBONE M. «Cancer risk associated with Simian virus 40 contaminated polio vaccine». *Anticancer Res* 1999; 19: 2173-2180.
- FONTÁN G. «¿Se altera el sistema inmunitario del niño por incremento de antígenos vacunales en los primeros meses de vida?». En CAMPINS M, MORAGA-LLOP FA (Eds). *Vacunas 2002*. Barcelona. Prous Science 2002: 205-213.
- GALLART-CATALÀ A. «Vacunas y síndrome de Guillain-Barré». En CAMPINS M, MORAGA FA (eds): *Vacunas 2000*. Barcelona, Prous Science 2000: 229-240.
- HAHN BH, SHAW GM, DE COOK KM et al. «AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications». *Science* 2000; 287: 6070-6014.
- HALSEY NA, DUCLOS P, VAN DAMME P et al. «Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases». *PIDJ* 1999; 18: 23-24.
- HVIID A, STELLFELD M, WOHLFAHRT J, MELBYE M. «Association between thimerosal-containing vaccine and autism». *JAMA* 2003; 290: 1763-1766.
- Institute of Medicine. *Immunization safety review: thimerosal-containing vaccines and neurodevelopment disorders*: <http://www.nap.edu/books/0309076366>.
- MADSEN KM, HVID A, VESTERGAARD M et al. «A population-based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism». *NEJM* 2002, 347: 1477-1482.
- MADSEN KM, LAURITSEN MB, PEDERSEN CB, THORSEN P, PLESNER AM, ANDERSEN PH, et al. «Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data». *Pediatrics* 2003; 112: 604-606.
- MILLAR E. «Measles-mumps-rubella vaccine and development of autism». *Sem Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 199-205.
- OFFIT P, HACKETT C. «Adressing parent's concerns: Do vaccine cause allergic or autoimmune diseases?». *Pediatrics* 2003; 111: 653-659.

- OFFIT P, QUARLES J, GERBER M et al. «Adressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system?». *Pediatrics* 2000; 109: 124-129.
- RUTSCHMANN OT, MCCRORY DC, MATCHAR DB; and the Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guideliness». *Neurology* 2002; 59: 1837-1843.
- WAKEFIELD AJ, MURCH S, ANTHONY A et al. «Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and regressive developmental disorders in children». *Lancet* 1998; 351: 637-641.
- WRAITH TH, GOLDMAN M, LAMBER P. «Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence?». *Lancet* «on line», 3 june 2003.
- World Health Organization. «Global Advisory Committee on Vaccine safety, 16-17 December 2002». *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78: 17-20.
- World Health Organization. «Thimerosal as a vaccine preservative». *WHO Epidemiol Rec* 2002; 75: 12-16.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/nip/home-hcp.htm#Safety>
- <http://www.cdc.gov/nip/recs/contraindications.htm>
- <http://www.cdc.gov/od/nvpo/vacsafe.htm>
- <http://www.iom.edu/focuson.asp?id=4189>
- <http://www.vaccinesafety.edu/>
- <http://www.immunize.org/concerns/>
- <http://www.chop.edu/consumer/jsp/division/generic.jsp?id=75694>
- <http://www.paho.org/english/ad/fch/im/ImmunizationSafety.htm>
- <http://www.iom.edu/project.asp?id=4705>
- <http://www.vaccinesafety.edu/cc-mmr.htm>
- <http://www.cdc.gov/nip/news/iom-thim10-1-01.htm>
- <http://www.cdc.gov/nip/issues/mmr-dtp/mmr-dtp.htm>
- <http://www.cdc.gov/nip/news/iom-04-24.htm>
- <http://www.mmrthefacts.nhs.uk/>
- <http://www.nap.edu/books/0309088860/html/>
- http://www.partnersforimmunization.org/pdf/Vaccine_Safety.pdf

Preguntas

Aparte de la vacuna DTPe ¿alguna otra vacuna más ha sido responsabilizada del síndrome de la muerte súbita del lactante?

Durante muchos años, la vacuna recombinante de la hepatitis B fue responsabilizada de provocar el síndrome. Sin embargo, estudios realizados a partir de la introducción de la vacuna en el calendario de inmunizaciones sistemáticas del lactante, demostraron que el número de muertes súbitas descendió durante el período inmediatamente posterior a su implementación. Es un claro ejemplo que ilustra la distinción entre asociación temporal y causalidad.

En el cómputo entre beneficios y riesgos de las vacunas, ¿podría aceptarse una cuantificación general?

No existe ninguna terapia que obtenga beneficio con un riesgo 0. Los eventuales riesgos de las vacunas difieren según los preparados. En líneas generales, se admite que las complicaciones de las enfermedades naturales son, como mínimo, 1.000 veces más frecuentes que las atribuibles a las vacunaciones.

¿En qué se fundamenta la hipótesis de que las vacunas pueden favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes?

A través de un proceso de mimetismo molecular. Posibles similitudes de caracterización genética inducirían al sistema inmune a confundir sus propios antígenos con los vacunales, desarrollando anticuerpos contra aquellos y, en consecuencia, dañando al propio organismo. Es una teoría que ninguna investigación científica ha corroborado.

La toxicidad del etilmercurio, componente del tiomersal, ¿es equivalente a la de los restantes compuestos mercuriales?

Es muy inferior a la del mercurio metálico y a la de otros órganomercuriales, entre ellos el metilmercurio, que por otra parte está más difundido en la naturaleza.

Si a un lactante se le han administrado vacunas cuyo contenido total de tiomersal excede los límites de seguridad establecidos ¿tiene probabilidades de experimentar toxicidad?

No, por varios motivos: a) los límites recomendados se refieren a los de metilmercurio, mucho más tóxico que el etilmercurio; b) los límites establecidos no son estrictos, sino que se les ha adjudicado un amplio margen de seguridad; c) en niños que han recibido dosis superiores a 160 mcg durante su primer semestre de vida, no se han detectado efectos neurotóxicos.

Farmacovigilancia. Teratogénesis y seguridad de las vacunas

*Teresa Hernández-Sampelayo Matos
José María Corretger Rauet
Francisco Calbo Torrecillas*

Farmacovigilancia

La detección de Reacciones Adversas (RA) causadas por medicamentos es un motivo de preocupación creciente entre los profesionales sanitarios. Las vacunas calificadas por la Ley del Medicamento como productos biológicos empleados para provocar inmunidad activa están sujetas al régimen de especialidades farmacéuticas y pueden en algunas ocasiones producir reacciones adversas, tal como se ha descrito anteriormente. Son sometidas a estudios de experimentación en animales y posteriormente en el hombre, previos a su comercialización, que definen su acción farmacológica y seguridad. No obstante pueden presentarse efectos adversos inesperados, infrecuentes y desconocidos, que no pueden evaluarse totalmente hasta que se aplican las vacunas de forma generalizada en la población diana. Corresponde a los **programas de farmacovigilancia** la: «notificación, el registro y la evaluación sistemática de tales reacciones adversas a los medicamentos» tal como define la OMS en su informe técnico 425.

La farmacovigilancia es una responsabilidad compartida por las autoridades competentes, los titulares de la autorización de comercialización y los profesionales sanitarios. Es fundamental, por tanto, disponer de un marco normativo que defina las obligaciones de cada uno de los agentes implicados y asegure una comunicación efectiva entre ellos, teniendo en cuenta la estructura administrativa del Estado y la pertenencia a la Unión Europea. En España, la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano está regulada por el Real Decreto 711/2002, BOE número 17 del 20 de julio de 2002.

Se recogen a continuación la definición y características de las RA consideradas en los programas de farmacovigilancia.

Definición de RA

Es una reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica (Real Decreto 2000/1995. BOE 12/01/96).

Características de RA

- Debe ser una respuesta perjudicial y no deseada (involuntaria) a un medicamento.
- Se produce cuando éste se administra en dosis usuales en el hombre.
- Se produce cuando el medicamento se emplea con fines profilácticos, de diagnóstico o tratamiento.
- El término reacción adversa implica una relación causal con el medicamento. Este punto cuarto es lo que diferencia la reacción adversa del efecto adverso o del efecto secundario.

Existen dos tipos de reacciones adversas:

Tipo A: Es una reacción previsible por la actividad conocida del medicamento en la que se produce una respuesta farmacológica aumentada. Generalmente está asociada a alta morbilidad y baja mortalidad. Son habituales y dependen de la dosis. Normalmente se identifican antes de la comercialización del fármaco.

Tipo B: Son imprevisibles, poco frecuentes, no dependen de la dosis, suelen ser clínicamente raras. Generalmente están asociadas a baja morbilidad y alta mortalidad.

Se consideran excluidos de las definiciones de RA los fallos terapéuticos y las intoxicaciones por sobredosificación; aunque ambos sean efectos nocivos y no deseados, su estudio pertenece a otras materias.

La clave en farmacovigilancia es establecer la relación causa-efecto entre la vacuna, en este caso, y la RA, lo que se denomina como imputabilidad. Para llegar a esta conclusión se clasifica o puntúa la relación existente según términos más o menos específicos: «probable, posible, etcétera».

Para evitar el subjetivismo que puede surgir a la hora de imputar la reacción adversa existen numerosos métodos con puntuaciones homogéneas y objetivas; se trata de sistemas ordenados de preguntas presentados en forma de algoritmo.

Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)

Actualmente está implantado en todo el territorio del Estado Español un Programa Oficial de Farmacovigilancia (SEFV) que tiene como objetivo recoger, evaluar y registrar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por el

profesional sanitario y tratar de identificar de forma precoz posibles riesgos asociados con el uso de los medicamentos. Se coordina por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Agencia Española del Medicamento. Tanto los profesionales sanitarios implicados en los programas de vacunación, como los laboratorios fabricantes, tienen el deber de comunicar a las autoridades sanitarias las RA relacionadas con los medicamentos y vacunas a través de la red de farmacovigilancia.

El SEFV integra un total de 17 Centros Autonómicos y un Centro Coordinador, ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento (AGEMED).

La notificación de sospechas de reacciones adversas por parte del profesional sanitario se realiza a través del programa de notificación espontánea, conocido también como Tarjeta amarilla, por el color que tienen los formularios de recogida de datos. Estas tarjetas amarillas son enviadas por el Profesional Sanitario al los Centros Regionales de Farmacovigilancia.

Los médicos, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de:

- a) Notificar toda sospecha de reacción adversa de las que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla lo más rápidamente posible al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma correspondiente, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas («tarjeta amarilla»).
- b) Conservar la documentación clínica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.
- c) Cooperar con los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, proporcionando la información necesaria que éstos les soliciten para ampliar o completar la información sobre la sospecha de reacción adversa.
- d) Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.
- e) Colaborar con los responsables de Farmacovigilancia de los titulares de autorizaciones de comercialización, en caso de una sospecha de reacción adversa a una de sus especialidades farmacéuticas, aportando la información que se precise para su posterior notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia.
- f) Colaborar, en calidad de expertos, con la Agencia Española del Medicamento y los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, en la evaluación de los problemas

Los laboratorios farmacéuticos también participan en el sistema, enviando al Centro Coordinador las sospechas de reacciones adversas que a su vez reciban de los profesionales sanitarios. Cuando la reacción es grave (ocasiona la muerte, amenaza la vida, crea incapacidad, produce la hospitalización o prolongación de la misma), el laboratorio tiene la obligación de comunicarla al Centro Coordinador en 15 días naturales desde que tienen conocimiento de la misma. Los procedimientos de comunicación en materia

de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano vienen regulados por la Circular n.º 15/2002 de la Agencia Española del Medicamento, disponible en <http://www.farmacovigilancia.com/pdf/CIRCULAR15-2002.pdf>.

En el **Anexo 5** del libro se muestran las direcciones del Sistema de Farmacovigilancia de las CC.AA. en España.

Todas las notificaciones recibidas, tanto en los Centros Autonómicos como en el Centro Coordinador, son evaluadas, codificadas y registradas en una base de datos común, FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) que se inició en 1990.

La información contenida en esta base de datos se evalúa periódicamente para detectar posibles «señales de alerta», es decir problemas de seguridad de los medicamentos. Si se detecta algún problema relevante, se traslada al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (RD 520/99 de 16-3-99 AGEMED) (BOE-31-3-99), para su discusión y adopción de las medidas oportunas, que incluso puede conllevar la retirada del medicamento del mercado.

España, como el resto de los Estados miembros de la Unión Europea, comunica a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) cada 15 días, las reacciones adversas graves que han recibido de aquellos medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.

También se remite periódicamente al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Uppsala (Suecia) todas las reacciones adversas recogidas en el SEFV. Esta información, junto con la enviada por todos los países que participan en el programa, se registra en una base de datos común.

Toda esta información sirve para generar señales de alerta de posibles riesgos en la seguridad de los medicamentos y que permiten generar hipótesis de trabajo, y realizar estudios con un diseño más adecuado para poder hablar de relación de causalidad entre la reacción y el medicamento. En ocasiones, la información de las notificaciones espontáneas procedente del profesional sanitario es suficiente para tomar medidas reguladoras, que pueden ser desde la inclusión en la ficha técnica de una contraindicación o nueva información sobre las reacciones adversas, hasta la suspensión de la comercialización.

Métodos de notificación de la RAM

Notificación en España: Tarjeta amarilla. El Sistema Español de Farmacovigilancia se basa en la implantación de la notificación voluntaria o espontánea de RA mediante la **tarjeta amarilla** (**Figura 1**), puede consultarse la página Web de la Agencia Española del Medicamento [<http://www.msc.es/agemed>] y debe ser cumplimentada por el profesional sanitario que sospeche una RA.

Este método de notificación podría definirse como: «Aquel en el que se deja al arbitrio del profesional sanitario la comunicación de un acontecimiento clínico que

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).

2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.

3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.

4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ Sexo _____ Edad _____ Peso (kg.) _____

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
(Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FÁRMACO(S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

Nombre _____
 Profesión, especialidad: _____
 Dirección _____
 Población _____
 Teléf. _____

Firma _____ Fecha _____

Par favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

Figura 1. Tarjeta amarilla de notificación de reacción adversa. España

en su opinión podría deberse a un efecto adverso causado por medicamentos», en nuestro caso vacunas e inmunoglobulinas.

Se conoce popularmente como sistema de Tarjeta amarilla, porque éste es el color del impreso que se utiliza en Gran Bretaña, que fue uno de los primeros programas que existieron a nivel mundial.

En la Comunidad Autónoma de Cataluña se ha instaurado a partir de 1999 un «Programa de Declaración de Sospecha de Reacciones Adversas a las Vacunas», inaugurando un acuerdo previo de ámbito estatal, los profesionales de la salud las comunican al Departamento de Sanidad y Seguridad Social a través del envío de un cuestionario diseñado a tal efecto.

La Tarjeta amarilla debe ser cumplimentada completamente (Tabla 1); cada dato recogido aporta importante información sobre la RA sospechada:

- El nombre del paciente identifica repetidas RA en un mismo sujeto.
- La edad identifica grupos de riesgo.
- El peso indica sobredosificación.
- El medicamento (nombre comercial) detecta RA secundarias al excipiente o forma farmacéutica.
- La dosis diaria y vía de administración da la relación temporal de la RA en una politerapia.
- La cronología de la exposición al fármaco y la de la RA detecta la imputación al fármaco y descarta la patología causal alternativa.
- El motivo de la prescripción orienta la patología de base y que puede contribuir a la aparición de la RA.
- El desenlace detecta la gravedad.
- Las observaciones adicionales, clínicas o analíticas, ayudan a precisar la imputabilidad.
- El médico que notifica requiere que se le facilite la retroinformación sobre el fenómeno y el seguimiento.

Notificación de RAV en EE.UU.: En los EE.UU. hay dos sistemas de informar sobre reacciones adversas:

- El derivado de la Ley Nacional de 1986 sobre Lesiones por Vacunas Infantiles («National Childhood Vaccine Injury Act») (NCVIA), que obliga a los prestadores de asistencia médica a comunicar los efectos adversos establecidos en un «anexo concreto», en el que se identifican los tipos de reacción clínica a comunicar y los intervalos de tiempo en que como máximo son atendidos, para en su caso poderlos correlacionar con el hecho de la aplicación vacunal, listando dos columnas de tiempos: una para el tiempo máximo de declarar y otra para intervalo entre la aplicación de la dosis y la reacción aparecida, a los efectos de poder compensar económicamente a través del Programa de Compensación del NVICP. La comunicación se hace para siete grupos al Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU., para el grupo de vacunas de DTP, P, DTP/polio;

Tabla 1. Manifestación de sospecha de reacción adversa a preparado vacunal (medicamento)

Dato	Objetivo
1. Nombre del paciente	Su identificación exacta para valorar repetición de reacciones
2. Sexo	Asociación
3. Edad	Identificar grupos de riesgo
4. Peso (kg)	Valorar sobredosificación
5. Fármaco (indicar número de lote)	Identificar nombre comercial, excipiente y/o forma farmacéutica
6. Dosis diaria y vía de administración	Establecer relación temporal entre RA y politerapia
7. Comienzo y final administración	Valorar cronológicamente exposición y detectar manifestación descartando patología causal alternativa
8. Motivo prescripción	Relación posible patología base
9. Reacciones	Descripción detallada
10. Comienzo y final reacciones	Considerar gravedad y período latencia
11. Desenlace	Evolución clínica y respuesta terapéutica
12. Observaciones adicionales	Clínica y análisis que precisan la imputabilidad. Retroinformación y seguimiento

grupo de sarampión, rubéola y parotiditis; grupo de DT, T, Td; grupo de VPO; grupo de VPI; grupo Hib; grupo varicela; y grupo antineumocócica conjugada heptavalente.

- El derivado del Sistema de Información de Reacciones Adversas de las Vacunas («Vaccine Adverse Events Reporting Systems»-VAERS), del Departamento de Salud y Servicios Humanos, establecido en noviembre de 1990. Este segundo sistema, más amplio, solicita que se cumplimente una «hoja de declaración específica» que rellena el médico o el profesional de enfermería, los padres o tutores, o cualquier otro miembro del equipo de vacunación o del entorno familiar, para cada efecto adverso con la simple sospecha de estar correlacionado.

Son aceptados todos; es decir, cualquier sospecha de efecto adverso, admitiendo que el envío del informe no implica imputación causal a la vacuna. El envío es por correo gratuito. La información, confidencial, vuelve a ser recabada desde VAERS a la familia o declarante para seguir la evolución a los 60 días y al año.

Este es un programa de vigilancia que desde los CDC de EE.UU. se pretende implantar cada vez con mayor amplitud para todos los Estados, estimulando la participación de todos los implicados. El modelo a cumplimentar se muestra en las Figuras 2 y 3.

 VACCINE ADVERSE EVENT REPORTING SYSTEM 24 Hour Toll-free information line 1-800-822-7967 P.O. Box 1100, Rockville, MD 20849-1100 PATIENT IDENTITY KEPT CONFIDENTIAL				For CDC/FDA Use Only VAERS Number _____ Date Received _____	
Patient Name: Last _____ First _____ M.I. _____ Address _____ _____ City _____ State _____ Zip _____ Telephone no. (____) _____		Vaccine administered by (Name): Responsible Physician _____ Facility Name/Address _____ _____ City _____ State _____ Zip _____ Telephone no. (____) _____		Form completed by (Name): Relation <input type="checkbox"/> Vaccine Provider <input type="checkbox"/> Patient/Parent to Patient <input type="checkbox"/> Manufacturer <input type="checkbox"/> Other Address (if different from patient or provider) _____ _____ City _____ State _____ Zip _____ Telephone no. (____) _____	
1. State	2. County where administered	3. Date of birth mm / dd / yy	4. Patient age	5. Sex M F	6. Date form completed mm / dd / yy
7. Describe adverse event(s) (symptoms, signs, time course) and treatment, if any			8. Check all appropriate: <input type="checkbox"/> Patient died (date mm / dd / yy) <input type="checkbox"/> Life threatening illness mm / dd / yy <input type="checkbox"/> Required emergency room/doctor visit <input type="checkbox"/> Required hospitalization (____) days <input type="checkbox"/> Resulted in prolongation of hospitalization <input type="checkbox"/> Resulted in permanent disability <input type="checkbox"/> None of the above		
9. Patient recovered <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> UNKNOWN			10. Date of vaccination mm / dd / yy Time _____ AM _____ PM	11. Adverse event onset mm / dd / yy Time _____ AM _____ PM	
12. Relevant diagnostic tests/laboratory data					
13. Enter all vaccines given on date listed in no. 10					
Vaccine (type)		Manufacturer	Lot number	Route/Site	No. Previous doses
a. _____		_____	_____	_____	_____
b. _____		_____	_____	_____	_____
c. _____		_____	_____	_____	_____
d. _____		_____	_____	_____	_____
14. Any other vaccinations within 4 weeks of date listed in no. 10					
Vaccine (type)		Manufacturer	Lot number	Route/Site	No. Previous doses
a. _____		_____	_____	_____	_____
b. _____		_____	_____	_____	_____
15. Vaccinated at: <input type="checkbox"/> Private doctor's office/hospital <input type="checkbox"/> Public health clinic/hospital		<input type="checkbox"/> Military clinic/hospital <input type="checkbox"/> Other/unknown		16. Vaccine purchased with: <input type="checkbox"/> Private funds <input type="checkbox"/> Military funds <input type="checkbox"/> Public funds <input type="checkbox"/> Other /unknown	
18. Illness at time of vaccination (specify)		17. Other medications			
19. Pre-existing physician-diagnosed allergies, birth defects, medical conditions (specify)					
20. Have you reported this adverse event previously? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> To health department <input type="checkbox"/> To doctor <input type="checkbox"/> To manufacturer		Only for children 5 and under 22. Birth weight _____ lb. _____ oz. 23. No. of brothers and sisters _____			
21. Adverse event following prior vaccination (check all applicable, specify) Adverse Event _____ Onset Age _____ Type Vaccine _____ Dose no. in series _____ <input type="checkbox"/> In patient <input type="checkbox"/> In brother or sister		Only for reports submitted by manufacturer/immunization project 24. Mfr. / imm. proj. report no. _____ 25. Date received by mfr. / imm. proj. _____ 26. 15 day report? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No 27. Report type <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-Up			
Health care providers and manufacturers are required by law (42 USC 300aa-25) to report reactions to vaccines listed in the Vaccine Injury Table Reports for reactions to other vaccines are voluntary except when required as a condition of immunization grant awards.					

Form VAERS -1

Figura 2. Tarjeta de notificación de reacción adversa (VAERS). EE.UU.

"Fold in thirds, tape & mail - DO NOT STAPLE FORM"



BUSINESS REPLY MAIL
FIRST CLASS MAIL PERMIT NO. 1895 ROCKVILLE, MD

POSTAGE WILL BE PAID BY ADDRESSEE



VAERS
c/o Ogdan BioServices Corporation
P.O. Box 1100
Rockville MD 20849-1100





DIRECTIONS FOR COMPLETING FORM
(Additional pages may be attached if more space is needed.)

GENERAL

- Use a separate form for each patient. Complete the form to the best of your abilities. Items 3, 4, 7, 8, 10, 11, and 13 are considered essential and should be completed whenever possible. Parents/Guardians may need to consult the facility where the vaccine was administered for some of the information (such as manufacturer, lot number or laboratory data.)
- Refer to the Vaccine Injury Table (VIT) for events mandated for reporting by law. Reporting for other serious events felt to be related but not on the VIT is encouraged.
- Health care providers other than the vaccine administrator (VA) treating a patient for a suspected adverse event should notify the VA and provide the information about the adverse event to allow the VA to complete the form to meet the VA's legal responsibility.
- These data will be used to increase understanding of adverse events following vaccination and will become part of CDC Privacy Act System 09-20-0136, "Epidemiologic Studies and Surveillance of Disease Problems". Information identifying the person who received the vaccine or that person's legal representative will not be made available to the public, but may be available to the vaccinee or legal representative.
- Postage will be paid by addressee. Forms may be photocopied (must be front & back on same sheet).

SPECIFIC INSTRUCTIONS

Form Completed By: To be used by parents/guardians, vaccine manufacturers/distributors, vaccine administrators, and/or the person completing the form on behalf of the patient or the health professional who administered the vaccine.

- Item 7: Describe the suspected adverse event. Such things as temperature, local and general signs and symptoms, time course, duration of symptoms diagnosis, treatment and recovery should be noted.
- Item 9: Check "YES" if the patient's health condition is the same as it was prior to the vaccine, "NO" if the patient has not returned to the pre-vaccination state of health, or "UNKNOWN" if the patient's condition is not known.
- Item 10: Give dates and times as specifically as you can remember. If you do not know the exact time, please
- and 11: indicate "AM" or "PM" when possible if this information is known. If more than one adverse event, give the onset date and time for the most serious event.
- Item 12: Include "negative" or "normal" results of any relevant tests performed as well as abnormal findings.
- Item 13: List ONLY those vaccines given on the day listed in Item 10.
- Item 14: List ANY OTHER vaccines the patient received within four weeks of the date listed in Item 10.
- Item 16: This section refers to how the person who gave the vaccine purchased it, not to the patient's insurance.
- Item 17: List any prescription or non-prescription medications the patient was taking when the vaccine(s) was given.
- Item 18: List any short term illnesses the patient had on the date the vaccine(s) was given (i.e., cold, flu, ear infection).
- Item 19: List any pre-existing physician-diagnosed allergies, birth defects, medical conditions (including developmental and/or neurologic disorders) the patient has.
- Item 21: List any suspected adverse events the patient, or the patient's brothers or sisters, may have had to previous vaccinations. If more than one brother or sister, or if the patient has reacted to more than one prior vaccine, use additional pages to explain completely. For the onset age of a patient, provide the age in months if less than two years old.
- Item 26: This space is for manufacturers' use only.

Figura 3. Tarjeta de notificación de reacción adversa (VAERS). EE.UU.

Tienen mucho interés las notificaciones de sospecha de RA ante preparados de reciente introducción en clínica preventiva, así como las que sean mortales, pongan en peligro la vida, provoquen ingreso hospitalario, prolonguen dicho ingreso, provoquen baja laboral o escolar, malformaciones congénitas o efectos irreversibles.

Estudios de Farmacovigilancia

Estos tienen por objeto llegar a conocer la relación de causalidad entre reacción (efecto) y el fármaco o vacuna (causa), dentro de los cuales está como más práctico a conocer por quienes manejan vacunas y globulinas, la notificación espontánea de RA, mediante la Tarjeta amarilla.

Entre los métodos de investigación se podrían agrupar en:

- a) Métodos descriptivos. Notificación espontánea y obligatoria (Tarjeta amarilla); publicaciones en revistas médicas; estudios de estadísticas vitales; estudios transversales; y estudios de utilización de preparados vacunales y globulinas.
- b) Métodos analíticos. Ensayo clínico controlado; estudios de cohorte; estudios casos-control; vigilancia intensiva de pacientes hospitalizados; y base de datos médicos automatizados.

Estudios de farmacovigilancia postcomercialización

Los ensayos clínicos previos a la comercialización de un fármaco realizados en humanos tienen lugar en unas condiciones que no son las reales del uso del medicamento después de salir al mercado. Se realizan con un número limitado de pacientes, su duración es limitada, se excluyen grupos poblacionales de riesgo, se tiende a excluir politerapia y las dosis son fijas.

El método de la Tarjeta amarilla presenta inconvenientes relativos a la subjetividad del médico notificador, tiene sesgos de selección, se notifica muy poco y se pueden crear falsas alarmas que exigen un riguroso seguimiento.

Por todo ello, y porque es necesario identificar las RA poco frecuentes y valorar el impacto epidemiológico del riesgo relativo de un nuevo fármaco frente a las alternativas terapéuticas de mayor experiencia de uso, se recomienda complementar los programas de notificación mediante Tarjeta amarilla con otros ya citados y algunos de los cuales merecen un comentario.

Métodos de vigilancia intensiva

Tienen en común que se fijan a priori los objetivos. Son métodos que consisten en estudiar una determinada población de un Centro de Vacunación (en este caso pediátrica) recogiendo información sobre todos los sucesos que les ocurran (monitorización intensiva) estén o no relacionados con los medicamentos a los que están expuestos.

Se pueden hacer tres tipos de estudios, dependiendo de que se realicen a partir de los diagnósticos de las atenciones de urgencia, se monitoricen todas las posibles reacciones adversas o acontecimientos clínicos que ocurran en los servicios hospitalarios, o se monitoricen determinados fármacos o grupos terapéuticos administrados (en este caso vacunas o inmunoglobulinas).

Estudios observacionales de farmacovigilancia

Entre los métodos epidemiológicos se puede valer de:

- a) Estudios transversales. También conocidos como de prevalencia o encuestas de salud. Identifican el número de casos existentes en un momento dado que presentan la patología supuestamente atribuible al medicamento. Requieren la totalidad de la población o una muestra representativa de ella y homogénea.
- b) Estudios caso-control. Con este método los pacientes se seleccionan según el efecto (salud o enfermedad), determinando la frecuencia de la causa estudiada (fármaco) en cada uno de los grupos. Los casos son los sujetos que presentan la patología problema y los controles los que tienen ausencia de dicha enfermedad. Se analiza en ambos grupos la exposición al medicamento potencialmente responsable. A partir de una patología se pueden valorar muchos medicamentos.
- c) Estudios de cohorte. Se realiza un seguimiento prospectivo de dos grupos poblacionales: uno de pacientes expuestos al medicamento y otro de pacientes control semejante al anterior pero que no toma el medicamento. Se analizarán posteriormente todas las patologías que vayan presentando. Permite, a partir de la exposición a un solo fármaco, estudiar varias patologías.

Sistemas relacionados con la prescripción

Es un método de notificación orientado a la población extrahospitalaria. Consiste en realizar una vigilancia intensiva de los medicamentos recientemente introducidos durante un período de tiempo. Intentan valorar los riesgos derivados del uso de medicamentos antes de que se hayan tratado con ellos un gran número de pacientes. Su finalidad es monitorizar al mayor número de pacientes.

Teratogénesis y seguridad de las vacunas

Teratogenicidad o dismorfogénesis es aquella alteración morfológica, química o funcional inducida durante el embarazo y que es detectada durante la gestación, el nacimiento o con posterioridad. Las alteraciones pueden ser mayores (focomelia) o menores.

La FDA (EE.UU.) clasifica los fármacos en cinco categorías en función de los riesgos potenciales de teratogénesis. Estas categorías son: A, B, C, D y X.

Categoría A. No se ha demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre y no existe evidencia de riesgo en los posteriores, siendo remota la posibilidad de teratogénesis.

Categoría B. No se demostró riesgo en animales, o cuando se encontró en animales no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el primer trimestre, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

Categoría C. Sólo han de administrarse si, estando indicados, el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Categoría D. Existe clara evidencia de riesgo teratogéno, aunque los beneficios puedan hacerlos aceptables ante situaciones de enfermedad grave o situación límite y no existen alternativas más seguras.

Categoría X. Contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. El riesgo de su empleo en embarazadas supera claramente el posible beneficio.

A continuación se señalan la indicación de categoría de la vacuna como (M) cuando el laboratorio fabricante valora el uso del preparado durante el embarazo en su literatura profesional.

Se indica la categoría de la vacuna como (*) cuando se trata de una categoría otorgada por el propio laboratorio (Tabla 2).

Tabla 2. Teratogénesis: Embarazo, vacunas e inmunoglobulinas

Preparado	Categoría
BCG	(C _M)
Cólera inactivada	(C _M)
Fiebre tifoidea inactivada	C
Fiebre amarilla	D
Gripe	(C _M)
Hib-conjugada	(C _M)
Hepatitis B	(C _M)
Meningocócica	(X _M)
Neumocócica 23 valente	(C _M)
Varicela (Oka)	C
VPI	(C _M)
VPO	(C _M)
Rabia	C
Rubéola	(X/C _M *)
Sarampión	(X/C _M *)
Parotiditis	(X _M)
Toxoides DT	C
Inmunoglobulinas IM	(C _M)
Inmunoglobulinas IV	(C _M)
IGHB (hepatitis B)	(C _M)
IGR (rabia)	(C _M)
IGT (tétanos)	(C _M)
IGVZ (varicela-zoster)	(C _M)

Bibliografía

- BATALLA J, PARRÓN I, BOLDÚ J et al. «Programa de sospecha de reacciones adversas a vacunas de Cataluña». *Vacunas* 2000; 1; 119-125.
- CDC. «Surveillance for Safety after Immunization: Event Reporting System (VAERS). United States 1991-200». *MMWR* 2003/52 (SS-1); i-24.
- Circular 4/2000, de AGEMED de 24 de abril de 2000. Procedimientos de comunicación en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria farmacéutica y la Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1991.
- Directiva 93/39 Unión Europea.
- EDWANS IR. «Harmonisation in Pharmacovigilance». *Drug Safety*. 1994; 10(2):93-102.
- Grupo ISFAS. Nuevas perspectivas de farmacovigilancia en España y la Unión Europea. Ed. ISFAS. 1998.
- O.M. 12/11/1973, del Ministerio de Gobernación, sobre Farmacovigilancia. BOE n.º 287 de 30/11/73.
- R.D. 520/1999. (BOE 31-03-1999). Estatuto de la AGEMED y en el que se implican cambios en la estructura de la Farmacovigilancia en España.
- R. D. 711/2002. (BOE 20-07-2002) por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- SOTO J. «Concepto, métodos y utilidades de la Farmacovigilancia: aplicación en la atención especializada». *Rev Clin Esp* 1995; 2:42-50.

Recursos en Internet

- <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>
- http://www.vaers.org/pdf/vaers_form.pdf
- <http://www.vaers.org/>
- <http://brightoncollaboration.org/en/index.html>
- <http://www.msc.es/agemed/>
- <http://www.emea.eu.int/>
- <http://www.eudravigilance.org/>
- <http://www.boe.es/boe/dias/2002-07-20/pdfs/A26876-26882.pdf>
- <http://www.farmacovigilancia.com/pdf/CIRCULAR15-2002.pdf>

Notificación de enfermedades vacunables

Amós García Rojas

Dentro de los múltiples usos de la epidemiología, la vigilancia epidemiológica limitada a los procesos transmisibles, ha sido en la práctica la única parcela que en relación con esta disciplina se ha venido desarrollando históricamente, desde la administración sanitaria.

Inicialmente, la Vigilancia Epidemiológica se planteaba como un mecanismo de alarma que posibilitara respuestas rápidas a los procesos infecciosos, sobre todo cuando cursaban en forma epidémica.

Frente a este enfoque tradicional, el cambio verificado en los patrones epidemiológicos de los países desarrollados con un mayor predominio actual de enfermedades de tipo crónico y degenerativo, influenciadas por factores de tipo biológico y de conducta y derivadas en gran medida de los estilos de vida, junto a las transformaciones producidas en el modelo de Sistema Sanitario, permiten considerar a la vigilancia epidemiológica como un «sistema que, integrando circuitos de información diversos e interrelacionados entre sí, va a permitir observar de una forma continuada la distribución, evolución y análisis de las características del proceso salud-enfermedad y de los factores que lo condicionan».

Desde esta perspectiva, un sistema de Vigilancia Epidemiológica debe lograr:

- 1) Mejorar el conocimiento de la historia natural de la enfermedad.
- 2) Conocer la magnitud de los problemas de salud.
- 3) Evaluar el impacto de las medidas de control.

Utiliza por tanto diferentes tipos de información:

- Morbilidad.
- Mortalidad / letalidad.
- Utilización de servicios.
- Investigación y encuestas puntuales, etcétera.

Dentro de los Sistemas de Vigilancia Epidemiológica, las Enfermedades de Declaración Obligatoria han constituido la fuente de información más caracterís-

tica, configurándose como una de las primeras actividades regladas de la salud pública.

Todavía hoy, a comienzos del siglo XXI, los procesos transmisibles continúan siendo un reto importante. Algunas de las enfermedades que se entienden controladas, mantienen las posibilidades de volver a emerger y a su vez, surgen otras nuevas. Además, incluso en las enfermedades de mayor incidencia, la práctica diaria confirma la necesidad de recoger información actualizada que permita actuar en consecuencia. Ante esta realidad, los sistemas de Vigilancia Epidemiológica intervienen como herramientas fundamentales en la detección precoz de las situaciones que requieren un abordaje inmediato, y al mismo tiempo suministran información necesaria para la planificación y evaluación de resultados. Se puede entender como control, «al conjunto de actividades dirigidas a la población o subgrupos con alto riesgo de enfermar, destinadas a prevenir o diagnosticar precozmente un daño, así como a limitar los padecimientos por el generados».

Es necesario por tanto, disponer en cada momento de una información precisa y de la máxima calidad

Antecedentes y marco normativo

Los Sistemas de Vigilancia Epidemiológica existen en nuestro país desde principios de siglo, aunque a lo largo de los años y debido a su necesario carácter dinámico, se han ido adaptando a los procesos evolutivos de las enfermedades a controlar y a las exigencias de cada momento. Así, se han ido cambiando los procedimientos utilizados y los procesos a vigilar.

Estos sistemas se basan en el registro sistemático de la incidencia de determinadas enfermedades que tienen una especial importancia para la salud de la Comunidad, ya sea porque son patologías que necesitan de determinadas medidas de control, o por que están sometidas a programas de prevención, como las enfermedades vacunables.

El Real Decreto 2210 / 1995, publicado en el B.O.E. de 28 de Diciembre, mediante el cual se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, constituye el marco normativo a través del cual se regula el Sistema de Vigilancia Epidemiológica. Este Real Decreto, configura las normas y procedimientos de declaración al nivel nacional de los diferentes subsistemas que configuran la Red (Enfermedades de Declaración Obligatoria, Brotes y Circuito Microbiológico), además de determinar la lista de patologías a declarar, común a todas las Comunidades Autónomas del Estado.

De acuerdo con esta normativa, los diferentes Gobiernos Autónomos, a través de las respectivas Consejerías de Sanidad, han elaborado textos propios adaptados a sus estructuras sanitarias, que incorporan en algunos casos algunas enfermedades de especial relevancia en sus territorios o sometidas a control por programas de vacunas, como la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b.

Al mismo tiempo, el desarrollo en el conjunto del estado del Plan de eliminación del sarampión, la llegada de las vacunas acelulares frente a la tos ferina, así como de la vacuna antineumocócica conjugada, han determinado que en todas las Comunidades Autónomas se desarrollen sistemas específicos de vigilancia frente al sarampión, la tos ferina y frente a la enfermedad invasiva por neumococo, manteniéndose además el sistema de vigilancia de parálisis flácida, dentro de la estrategias de erradicación de la polio

También puede señalarse, que la totalidad de los países de la Unión Europea poseen Sistemas de Declaración Obligatoria y algunos de ellos disponen a su vez, de sólidos dispositivos de declaración voluntaria.

Objetivos de la vigilancia de las enfermedades vacunables

Los objetivos fundamentales de la notificación de las enfermedades vacunables son:

- Detectar y analizar estos problemas de salud y las situaciones de riesgo.
- Difundir la información y recomendaciones necesarias para facilitar la puesta en marcha de medidas de control individuales y colectivas.

1. Actividades

Las principales actividades vienen caracterizadas por la recogida sistemática y continua de la información epidemiológica generada por estas enfermedades, su posterior análisis e interpretación, y la difusión de los resultados con las correspondientes recomendaciones.

2. Elementos que constituyen la Red de Vigilancia Epidemiológica

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica está constituida por:

- El Sistema Básico de Vigilancia, que a su vez está integrado por:
 - Sistema EDO, o de Enfermedades de Declaración Obligatoria.
 - Notificación de brotes o situaciones epidémicas.
 - Sistema SIM o de información microbiológica.
- Los Sistemas Específicos, como las encuestas de seroprevalencia, registros de casos, sistemas centinelas, etcétera.

Todas las enfermedades vacunables de declaración obligatoria presentan protocolos normalizados de actuación, que además de referenciar aspectos generales de la enfermedad, de su tratamiento y control, presentan también indicaciones específicas acerca de medidas de control de los pacientes, su medio y sus contactos.

3. ¿Quién debe notificar las enfermedades vacunables de declaración obligatoria?

El proceso de notificación de las enfermedades vacunables de declaración obligatoria, afecta a todos los médicos en ejercicio, independientemente de su ámbito de trabajo (público o privado), o nivel de actuación profesional (nivel primario, especializado u hospitalario). Desde esta perspectiva, cuando cualquier médico sospecha encontrarse ante alguna de estas enfermedades, la tiene que notificar a la Autoridad Sanitaria inmediatamente superior.

4. Formas de notificación de las enfermedades vacunables

Existen varias modalidades de notificación, en función de las características de la enfermedad de que se trate. Así, en el ámbito autonómico existen los siguientes tipos:

- a) *Declaración numérica.* Se refiere a la totalidad de las enfermedades vacunables incluidas en las listas de Enfermedades de Declaración Obligatoria. La unidad de notificación es la semana epidemiológica, que comienza el domingo a las cero horas y termina el sábado siguiente a las 24 horas.

Son enfermedades vacunables de declaración exclusivamente numérica, la gripe y la varicela.

- b) *Declaración individualizada.* Varias enfermedades vacunables tienen también que ser notificadas de manera individualizada, para lo cual se registra, de los casos sospechosos, una serie de datos mínimos comunes necesarios para las actividades de control y vigilancia.

En general, son enfermedades vacunables de declaración individualizada: las fiebres tifoidea y paratifoidea, la hepatitis A, la hepatitis B, otras hepatitis, parotiditis, rubéola, tétanos, tos ferina y tuberculosis respiratoria. Por otro lado, aquellas que están sometidas a un registro específico (como sarampión, tuberculosis, etcétera), presentan unos modelos de declaración propios.

Los formularios de notificación individualizada se deben enviar semanalmente, junto a los formularios de declaración numérica.

- b) *Declaración urgente.* Además de las anteriores, y debido a su importancia epidemiológica, algunas enfermedades vacunables son también de declaración urgente, lo que implica su notificación inmediata una vez que se sospechen. Para ello, se utilizará el teléfono, fax o cualquier otro procedimiento que garantice rapidez.

Son enfermedades vacunables de declaración urgente: el cólera, difteria, enfermedad meningocócica, sarampión, enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*, fiebre amarilla, poliomielitis y peste.

Desde el ámbito autonómico al nacional, siguiendo el Real Decreto 2210/1995 y teniendo en cuenta lo legislado por las diferentes CC.AA., las modalidades de notificación de las enfermedades vacunables son:

- a) Declaración numérica semanal:
 - Gripe.
 - Varicela.
- b) Declaración numérica semanal con informe anual descriptivo:
 - Parotiditis.
 - Rubéola.
 - Sarampión.
 - Tos ferina.
 - Enfermedad meningocócica.
 - Fiebres tifoidea y paratifoidea.
 - Hepatitis A.
 - Hepatitis B.
 - Otras hepatitis víricas.
 - Meningitis tuberculosa.
 - Tuberculosis respiratoria.
 - Tétanos.
- c) Declaración numérica semanal, urgente y con datos epidemiológicos básicos:
 - Cólera.
 - Difteria.
 - Enfermedad meningocócica.
 - Fiebre amarilla.
 - Peste.
 - Poliomielitis.
 - Rabia.
 - Sarampión.
 - Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b.
- d) Declaración por registros específicos:
 - Rubéola congénita.
 - Tétanos neonatal.

Actualmente, casi todas las CC.AA. disponen de registros específicos para varias enfermedades vacunables.

Limitaciones en la notificación de las enfermedades vacunables

Las enfermedades de declaración obligatoria se notifican ante sospecha; esto impide que se pueda determinar la incidencia real de los procesos sometidos a notificación, especialmente si son enfermedades de elevada morbilidad, como la gripe y la varicela. Sin embargo, posibilitan la detección de cambios en su distribución y frecuencia, y por tanto el análisis de las tendencias. Al mismo tiempo, permiten la adopción de medidas de control de manera inmediata.

Otras limitaciones evidentes que suelen presentar los Sistemas de Enfermedades de Declaración Obligatoria, son la subnotificación y la variabilidad en la notificación de los distintos procesos. Así, presumiblemente las patologías de una incidencia más baja serán de declaración más ajustada a la realidad.

De cualquier manera estos sistemas siguen teniendo una importancia decisiva, pues siguen existiendo enfermedades transmisibles frente a las cuales se dispone de mecanismos de control eficaces, como por ejemplo, las susceptibles de vacunación. Además, la notificación obligatoria es básica para aquellos procesos en los que la aparición de un sólo caso es un indicador sanitario fundamental, para los que la presentación de un caso o grupo de casos requiere una respuesta rápida, y también, para mejorar el conocimiento de la historia natural de las enfermedades.

De esta manera, el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria ha estado históricamente ligado al quehacer cotidiano de los profesionales de la salud, especialmente de Atención Primaria, viéndose actualmente complementado con otros dispositivos (Redes centinelas, Declaración microbiológica, Registros específicos, Encuestas de seroprevalencias, etcétera)

Síntesis final sobre la notificación de las enfermedades prevenibles por vacunas, en la mayoría de las comunidades autónomas

Cólera. Enfermedad sometida a vigilancia internacional. Declaración individualizada y urgente.

Difteria. Enfermedad sometida a vigilancia internacional. Declaración individualizada y urgente.

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. En algunas CC.AA. es de declaración individualizada y urgente.

Enfermedad meningocócica. Enfermedad de declaración individualizada y urgente

Fiebre amarilla. Enfermedad sometida a vigilancia internacional. Declaración individualizada y urgente.

Fiebre tifoidea y paratifoidea. Enfermedad de declaración individualizada y semanal.

Gripe. Enfermedad de declaración numérica

Hepatitis A. Enfermedad de declaración individualizada semanal

Hepatitis B. Enfermedad de declaración individualizada semanal.

Otras hepatitis víricas Enfermedades de declaración individualizada semanal.

Paludismo. Enfermedad sometida a vigilancia internacional. Declaración individualizada y urgente.

Parotiditis. Enfermedad de declaración individualizada semanal.

Poliomielitis. Enfermedad sometida a vigilancia internacional. Declaración individualizada y urgente.

Rabia. Enfermedad sometida a vigilancia internacional. Declaración individualizada y urgente.

Rubéola. Enfermedad de declaración individualizada semanal.

Síndrome de rubéola congénita. Enfermedad de declaración individualizada semanal.

Tétanos y tétanos neonatal. Enfermedades de declaración individualizada semanal.

Tos ferina. Enfermedad de declaración individualizada semanal.

Tuberculosis. Enfermedad de declaración individualizada semanal.

Sarampión. Enfermedad de declaración individualizada semanal

Varicela. Enfermedad de declaración numérica

Bibliografía

ACIP. «Recommended Childhood Immunization Schedule United States, 2002». MMWR 2002; 51: 31-33

Boletín Oficial del Estado: Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (7 Edition). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Foundation, April 2002.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). «Vaccine-Preventable Diseases: Improving Vaccination Coverage in Children, Adolescents, and Adults». MMWR 1999; 14/48 (RR05): 1-15

PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA, eds. Vaccines (4.^a Edición). Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2004

SALLERAS L. Vacunaciones Preventivas. 2.^a Edición. Barcelona: Masson S.A. 2003

Recursos en Internet

<http://www.msc.es/>

<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/default.htm>

<http://www.vaccinesafety.edu/>

<http://www.aev.es/>

<http://www.who.int/vaccines-surveillance/>

<http://cne.isciii.es/>

<http://193.146.50.130/ve/proedo00.pdf>

Preguntas

¿La notificación de una enfermedad vacunable es de carácter voluntario?

En prácticamente todas las Comunidades Autónomas, la mayoría de las enfermedades vacunables son de declaración obligatoria.

¿Quiénes están obligados a notificar las enfermedades vacunables?

Están obligados a notificar, cualquier médico o médica en ejercicio, independientemente del nivel de atención (primario, especializado u hospitalario).

¿Las enfermedades vacunables son de declaración urgente?

No todas las enfermedades vacunables son de declaración urgente, algunas lo son únicamente de declaración numérica, como la gripe o la varicela, y la mayoría lo son de notificación numérica e individual.

¿Cada cuánto tiempo se tienen que notificar las enfermedades vacunables?

En las enfermedades de declaración numérica e individualizada, la unidad temporal de notificación es la semana epidemiológica que comienza a las 0 horas del domingo y acaba a las 24 horas del sábado siguiente. Lógicamente, las de notificación urgente han de ser declaradas inmediatamente a su sospecha, a través de cualquier medio que garantice rapidez.

¿Debemos esperar a confirmar el diagnóstico para notificar una enfermedad vacunable?

No debemos esperar a la confirmación del diagnóstico para notificar una enfermedad vacunable de declaración obligatoria, sino declararla ante la simple sospecha.

Registros vacunales

*Pedro José Bernal González
José Antonio Navarro Alonso*

Cualquier actuación en Salud Pública precisa de una medición y evaluación, tanto de la metodología empleada, como de las actividades desarrolladas y de los resultados obtenidos. En el ámbito de la Salud Pública, los Programas de Vacunaciones, adquieren una especial relevancia por la incidencia positiva en la morbi-mortalidad tanto de la población vacunada como de la población protegida gracias a la inmunidad de grupo que se produce para determinadas enfermedades cuando se alcanzan unos niveles de cobertura altos.

Pero para alcanzar estos altos porcentajes de población vacunada, es necesario conocer la población existente, identificar a las personas que están vacunadas, y por extensión a las personas que aún no han recibido la vacuna, para poder realizar actuaciones sobre ellas. Es necesario, en definitiva, un registro de vacunaciones.

Aunque pudiera parecer una herramienta de reciente incorporación, a nuestra cada vez más larga lista de utilidades, dentro de la gestión en programas de salud, los registros de vacunas tienen una historia más larga. En España el Real Decreto de 18 de Agosto de 1891, dictando reglas referentes a la vacunación y revacunación, en su artículo 4.º decía: «A partir de la publicación del presente decreto, todos los Ayuntamientos quedan obligados a abrir y llevar un registro, en el cuál conste la fecha, el nombre, edad y vecindad de cada uno de los vacunados en el término de cada Municipio, para lo cual el Médico vacunador, y por medio de relaciones suscritas por el mismo, debe comunicar estos datos a la Secretaría del Ayuntamiento».

En la actualidad, Estados Unidos y Australia disponen de un sistema informatizado con coberturas variables, mientras que en Nueva Zelanda se implantará a partir del próximo año. En Europa hay registros electrónicos en Dinamarca, Holanda, Reino Unido, en algunas regiones de Italia y Alemania y en la Comunidad Flamenca Belga. En otros países europeos se están desarrollando e implantando registros electrónicos, como Finlandia, Irlanda, Portugal y Suecia. En España hay registros informatizados en la Región de Murcia, en Andalucía y en Valencia, y en otras regiones como Galicia, Extremadura, etcétera, se están desarrollando.

Tipos de registros de vacunaciones

Dependiendo de las variables que se recojan en el Registro de Vacunaciones, se pueden considerar dos tipos diferentes, los **registros numéricos** basados simplemente en la contabilidad del número de vacunas administradas por puesto de vacunación, y los **registros nominales**, fundamentados en bases de datos poblacionales, en los que las dosis de vacunas administradas están identificadas con las personas que reciben dichas dosis.

Registro numérico de vacunaciones

Un Registro Numérico de Vacunaciones básicamente está compuesto por las siguientes variables: a) identificación del puesto de vacunación, bien sea de forma codificada o descriptiva, b) fecha de administración de la vacuna o período de administración de la misma (por lo general referido a meses), c) vacuna administrada, d) número de orden de la dosis que corresponde al calendario, es decir, 1.^a dosis, 2.^a dosis, etcétera, y e) número de dosis administradas en dicha fecha o período.

Adicionalmente puede registrar variables que ayuden a desagregar los datos como Zona Básica de Salud a la que está adscrito el puesto de vacunación, Distrito o Area de Salud, Municipio, Provincia, o Región (Tabla 1).

Tabla 1. Estructura de un Registro Numérico

<p><i>Datos básicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Puesto de vacunación.• Fecha de administración.• Vacuna administrada.• Fecha de administración.• Número de orden de la dosis.• Número de dosis administradas. <hr/> <p><i>Datos adicionales al puesto de vacunación:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Zona Básica de Salud.• Distrito o Area de Salud.• Municipio.• Provincia.• Región.
--

La explotación de datos de este tipo de registro se ve limitada a la obtención del número de dosis de una vacuna determinada, administrada en un período de tiempo concreto, y en el mejor de los casos agrupada por Puestos de vacunación, Zona Básica de Salud, Area o Distrito de Salud, Municipio, Provincia o Región.

Si se puede incluir en el registro el censo numérico de personas correspondiente a cada una de las variables introducidas para la desagregación, como Zona, Area, Municipio, etc., la aplicación informática permitirá emplear dicho censo como denominador para el cálculo de coberturas de vacunación en cada uno de los niveles.

Tabla 2. Registros Numéricos

<p><i>Ventajas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Facilidad de cumplimentación de datos. • Facilidad de mantenimiento. • Sencillez en la realización de explotación de datos. • Menor necesidad de recursos técnicos y humanos para su mantenimiento.
<p><i>Desventajas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Imposibilidad de identificación de mal vacunados. • Imposibilidad de identificación de bolsas de población infravacunada. • Coberturas menos fiables. • Imposibilidad de captación activa de determinados grupos de población.

El Registro Numérico tiene sus ventajas y desventajas (**Tabla 2**):

—Las *ventajas* de un registro numérico son:

- Facilidad en la cumplimentación de datos.
- Facilidad en el mantenimiento del registro.
- Sencillez a la hora de realizar explotaciones de datos.
- Menor necesidad de recursos, tanto técnicos como humanos, para el mantenimiento del registro.

—Las *desventajas* son:

- No es posible identificar a las personas mal vacunadas, y por lo tanto no se pueden realizar estrategias de captación para las mismas.
- Es más difícil la identificación de bolsas de población infravacunadas.
- Los cálculos de coberturas son menos fiables, en cuanto a que no está identificada la vacuna administrada con la persona receptora de la misma.
- No permite la captación activa de determinadas poblaciones diana susceptibles de campañas específicas de vacunación, como mayores de 65 años, etcétera.

Registro nominal de vacunaciones

Un Registro Nominal de Vacunaciones, es un registro informático, fundamentado en una base de datos poblacional, en el que se graban las vacunas administradas a cada persona. La mayoría de los registros nominales trabajan con población principalmente

Tabla 3. Beneficios del registro nominal de vacunas

<p><i>Beneficios para las familias:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Recoge en una base de datos única todas las vacunas administradas a sus hijos.• Ayuda a conocer si las vacunas de un niño se corresponden con las recomendaciones del calendario vigente, y por lo tanto identifica a los niños incorrectamente vacunados.• Permite recordar cuándo se debe vacunar a un niño.• Permite conocer las vacunas administradas a un niño, si éste se cambia de domicilio y cambia de centro de atención primaria.• Evita el registro de dosis duplicadas.• Puede proporcionar una acreditación de las vacunas administradas a una personas en el caso de necesitar justificarlas para entrar en una guardería, escuela, o ante la realización de un viaje.
<p><i>Beneficios para la comunidad:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Ayuda a controlar las enfermedades inmunoprevenibles.• Permite identificar la población de riesgo y las personas insuficientemente vacunadas.• Ayuda a prevenir brotes de enfermedades inmunoprevenibles.• Permite, en un momento dado, establecer relaciones con otras bases de datos de salud, como la de detección de metabolopatías o hipoacusias neonatales, reacciones adversas, etc.• Proporciona información sobre las coberturas de vacunación de la comunidad.
<p><i>Beneficios para el sistema sanitario asistencial:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Recoge las vacunas de todos los puestos de vacunación, tanto del sistema privado como público, en un solo registro.• Permite recuperar las dosis perdidas que se han administrado, pero no se han registrado correctamente.• Puede proporcionar una historia vacunal actualizada de cualquier niño o adulto inmunizado.• Puede proporcionar datos en cuanto a las vacunas que se deben recibir y a las atrasadas.• Proporciona recuerdos y avisos sobre las vacunas que se deben recibir y de las atrasadas.• Proporciona certificaciones sobre las vacunas recibidas a la hora de ingresar en guarderías, colegios, campamentos, etc.• Reduce los archivos en papel.• Proporciona ayuda en el mantenimiento de los inventarios de vacunas.• Genera coberturas vacunales.
<p><i>Beneficios para la Salud Pública:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Puede generar datos que ayuden a la elaboración de estrategias de captación y evaluación de programas de actuación.• Puede generar recuerdos y avisos para los niños que necesiten vacunarse.• Facilita la incorporación de nuevas vacunas y de cambios en los calendarios de vacunación.• Facilitan la integración de los servicios de vacunación con otras funciones de Salud Pública.• Ayudan a monitorizar los efectos adversos de las vacunas.

infantil; pero hoy día, se hace cada vez más necesario la inclusión de toda la población, para poder reflejar vacunaciones dirigidas especialmente a población adulta, como la de tétanos-difteria, la de gripe y neumococo en personas de 65 años o más, o personas incluidas en grupos de riesgo, y las vacunas administradas a personas que vayan a efectuar viajes internacionales.

La fuente de datos poblacional puede ser diversa. En ocasiones la persona se incluye en la base de datos en el momento de nacer, en la propia maternidad; otras veces entra a través de otros programas de salud como el de detección de metabolopatías, y por último, cabe la posibilidad de entrar en la base de datos en el momento en que la persona toma contacto con el sistema de salud.

El Registro Nominal de Vacunaciones proporciona una serie de ventajas y beneficios a varios niveles: familiar, comunitario, asistencial y en Salud Pública (Tabla 3).

Características de un registro nominal

Un Registro Nominal de Vacunas debe reunir una serie de características básicas que le proporcionen facilidad de implantación (Tabla 4). Además, condición «sine qua non» es que sea asumido por las instituciones sanitarias.

Tabla 4. Características básicas de un Registro Nominal

- Confidencialidad.
- Registro único: local o regional.
- Compatibilidad.
- Facilidad para la incorporación de datos.

1. *Confidencialidad*

Cualquier registro que recoja datos personales, así como datos referentes a la situación clínica y médica de las personas debe reunir la condiciones de confidencialidad previstos por la Ley de Protección de Datos Personales (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298 de 14 de diciembre de 1999). De esta manera, el Registro Nominal de Vacunaciones debe reunir los mencionados requisitos de protección de los datos tanto personales como de las vacunas administradas.

2. *Registro único*

La característica primordial es que debe basarse en un registro único, con posibilidad de acceso desde los diferentes puntos del área geográfica en la que se encuadre. En la actualidad existen diferentes modalidades de registros nominales:

—Hay *registros locales o múltiples* que se encuadran en el ámbito de centros de salud de Atención Primaria, y que no tienen conexión con otros registros. Este tipo de registro es útil cuando no hay posibilidad técnica de interconexión, ya que al menos puede almacenar los datos vacunales de la población adscrita a la Zona Básica de Salud; pero tiene el inconveniente de que cualquier movimiento de una persona a otra zona de salud genera un registro duplicado de la historia vacunal de dicha persona. Puede utilizarse para el cálculo de coberturas por zonas de salud, pero no permite medir las coberturas de áreas geográficas más amplias (regiones, provincias, comunidades autónomas o países).

Requieren un mantenimiento muy localizado, lo que hace necesario gran cantidad de recursos humanos y técnicos para la realización de cualquier cambio en la estructura del registro o del programa de vacunaciones (cambios en el calendario vacunal, inclusión de nuevas vacunas, campañas de vacunación, etcétera). Estos registros locales tienen la ventaja de poder incorporar «in situ» los datos vacunales en el momento de la administración de cualquier dosis de vacuna.

Este tipo de registros son los más afectados por los movimientos migratorios, ya que si para un registro único es difícil controlar los movimientos poblacionales con cambios de residencia, domicilio, etc., este control es casi imposible cuando se utilizan registros locales.

—Otro tipo son los *registros regionales o únicos*. Estos permiten la utilización de bases de datos únicas tanto poblacionales como de vacunas administradas. Las grandes ventajas son:

- 1.^a Se evitan duplicidades de datos.
- 2.^a Se pueden consultar los datos vacunales de una persona desde cualquier punto de la región en la que se encuadra el registro, independientemente de los movimientos y cambios de residencia de una persona.
- 3.^a Existe la posibilidad de poder consultar los datos vacunales, a través de Internet, por parte de los usuarios, siempre y cuando esté garantizada la seguridad de acceso a la base de datos del registro de vacunaciones, y esté asegurada la confidencialidad de los datos existentes en el mismo, es decir la imposibilidad de acceso a datos de otros usuarios.
- 4.^a Se evita la manipulación excesiva de los datos, ya que solo se introducen una sola vez, lo que evita errores y consigue una mejor calidad de los datos.

Quizás el principal inconveniente es que requieren una red de comunicaciones lo suficientemente ágil y rápida para que los puestos de vacunación estén conectados con la base de datos central en tiempo real, pero hay soluciones intermedias. Si no es posible la conexión de todos los puestos de vacunación y centros de salud, con la base central, pueden existir centros gestores del registro, que sí estén conectados en tiempo real con la base central. Estos centros gestores recibirían notificación de las dosis administradas en los diferentes puestos de vacunación y las incorporarían al Registro de Vacunaciones. A su vez facilitarían infor-

mación a los puestos de vacunación sobre las vacunaciones de la población adscrita a ellos.

Este sistema conlleva la necesidad de un trasvase de datos desde los puestos de vacunación a los centros gestores, que puede ser en soporte impreso (tarjetas de notificación, listados de vacunados, etcétera) o digital, siempre que el puesto de vacunación posea un registro local que sea compatible con el registro regional y posibilite la transferencia de datos. Este tipo de registro requiere menos recursos técnicos y humanos a la hora de realizar mantenimientos y cambios en la programación, sobre todo si la conexión con la base central se realiza a través de Internet, lo que evita la necesidad de que en cada puesto de vacunación tenga que instalarse la aplicación informática que gestiona el registro.

Un registro nominal único, a nivel regional, permite en un momento determinado, establecer relaciones con otros registros correspondientes a otros Programas de Salud Pública, como pueden ser los de detección de metabolopatías congénitas, detección precoz de hipoacusias neonatales, registro de reacciones adversas, vigilancia epidemiológica, o programas de eliminación de enfermedades transmisibles como el sarampión.

3. *Compatibilidad*

Un registro nominal debe tener una estructura de datos básica compatible con otros registros nominales tanto de ámbito inferior como superior, que permita el intercambio de datos entre ellos en un momento determinado. Esta estructura básica de datos debe contemplar:

- Datos de identificación personal (nombre, apellidos, fecha de nacimiento, etcétera).
- Datos vacunales: vacuna administrada, fecha de administración, lugar de administración, fabricante y lote de la vacuna.
- Datos de identificación sanitaria: código de identificación sanitaria, zona sanitaria y médico a los que está adscrita la persona.

Sería deseable que cada país tuviera un registro nominal único, e incluso que dentro del ámbito de la Comunidad Europea existiera un registro único. Aunque esto hoy día parece impensable, quizás dentro de poco tiempo se cuente con los medios técnicos adecuados que nos permitan la existencia de tal registro. Fenómenos como la movilidad laboral, la inmigración, y otros de la misma índole, hacen cada vez más necesario el disponer de registros de vacunaciones de ámbito cada vez mayor. Esto se traduce en la necesidad de que los registros existentes y los que se puedan crear a corto plazo, tengan la suficiente compatibilidad como para poder intercambiar entre ellos la información sobre las vacunas recibidas de sus poblaciones.

Dentro del capítulo de la compatibilidad, y ante la posibilidad de poder realizar intercambio de información entre registros, se hace cada vez más necesario crear

una codificación internacional para los preparados vacunales, de modo que se utilice el mismo código de identificación para el mismo preparado en cada uno de los registros.

4. *Facilidad para la incorporación de datos*

Es primordial que la incorporación de los datos al registro sea lo más fácil y ágil posible. La aceptación por parte de los profesionales que tengan que trabajar con el registro dependerá en gran manera de la facilidad o dificultad que encuentre en su trabajo cotidiano para la incorporación de los datos vacunales al registro.

Dentro de este punto hay que mencionar la importancia que tiene el que los datos se manipulen lo menos posible con el fin de evitar errores en la incorporación de los mismos. Hasta la fecha, son varios los artículos publicados, que hacen referencia a la necesidad de codificación estandarizada tanto de las vacunas como de sus fabricantes. Así mismo, se plantea la necesidad de conseguir la incorporación de la mayor cantidad de datos posibles a los registros vacunales, de manera automatizada y sin necesidad de manipulación, para conseguir la mayor calidad posible de los datos, sin errores en su mecanización.

Hoy día, esto es posible gracias a la **representación de datos por códigos de barras**. Estos datos son incorporados al registro a través de un lector láser de códigos de barras, sin posibilidad de errores en su transcripción.

En la actualidad, uno de los asuntos que más preocupan es la calidad de los datos registrados, sobre todo en lo concerniente a la seguridad vacunal, tanto en lo referente a la identificación exacta del preparado administrado, como del lote, para poder realizar actuaciones en el caso de reacciones vacunales determinadas o ante la necesidad de identificación de personas inmunizadas con lotes de vacunas concretos.

Este proceso se vería facilitado por la incorporación en cada envase de vacuna de una pegatina con un código de barras en el que se recogiera el nombre ó código del fabricante, el preparado vacunal, y el lote.

En este sentido, existen muchos tipos de simbología de códigos de barras utilizados internacionalmente. Quizás el más versátil y fácil de usar sea el «código 3 de 9» o «Code39», que reúne las siguientes ventajas:

- Es de los más extendidos en el mundo.
- Admite caracteres alfa-numéricos, lo que facilita la codificación de las vacunas por los antígenos que contiene.
- Está al alcance de cualquiera, ya que se encuentra disponible de forma gratuita en Internet, lo que se debe tener en cuenta a la hora de planificar la instauración del sistema de lectores de códigos de barras en cada uno de los puestos de vacunación.

- Al no ser de tamaño fijo el código de barras resultante, este sistema permite insertar caracteres para utilizarlos como separador de campos, entre fabricante, preparado y lote.
- Su uso es muy sencillo desde Microsoft Word, y no hace falta calcular caracteres de control como en otros códigos.

Como se apuntaba en el apartado anterior, la existencia de una codificación internacional, tanto de preparados vacunales como de fabricantes, facilitaría en gran medida la representación de esos datos en forma de códigos de barras.

Estructura de un registro nominal

A grandes rasgos el registro nominal debe tener tres módulos principales de datos: a) identificación personal (Tabla 5), b) identificación sanitaria (Tabla 6), c) identificación de vacunas administradas (Tabla 7). Además debe tener un módulo de explotación de datos y un módulo que posibilite el control de distribución y existencias de vacunas (Tabla 8).

Tabla 5. Estructura de un Registro Nominal: Identificación Personal

Datos de identificación personal:

- **Primer apellido.**
- **Segundo apellido.**
- **Nombre.**
- **Fecha de nacimiento.**
- **Sexo.**
- **Número de DNI o Pasaporte.**
- **Datos Postales: domicilio, localidad de residencia, Código Postal, Municipio de residencia, Provincia de residencia, teléfonos de contacto.**
- Fuente de entrada de la persona al registro.
- Motivo de exclusión del registro.

En negrita los datos básicos.

Tabla 6. Estructura de un Registro Nominal: Identificación Sanitaria

Datos de identificación sanitaria:

- **Código de identificación personal en el sistema sanitario.**
- **Número de Tarjeta sanitaria, Seguridad Social o de cualquier mutualidad de asistencia sanitaria a la que pertenezca.**
- **Médico al que esté adscrita la persona.**
- **Centro sanitario de atención primaria al que esté adscrita.**

En negrita los datos básicos.

Tabla 7. Estructura de un Registro Nominal: Identificación de Vacunas

<p><i>Datos de identificación de vacunas administradas:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Vacuna administrada.• Fecha de administración.• Fabricante.• Lote.• Persona que introduce la dosis.• Indicación de la vacuna.• Reacciones adversas de las vacunas.
--

En negrita los datos básicos.

Tabla 8. Estructura de un Registro Nominal: Explotación de Datos

<p><i>Listados y Cartas:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Cartas de Presentación del Programa de Vacunaciones.• Cartas de recordatorio.• Cartas para los mal vacunados.• Listados para los mal vacunados.• Cálculo de coberturas.• Cartas para campañas de vacunación.• Acreditaciones de estado vacunal. <hr/> <p><i>Control de distribución y existencia de vacunas:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Registro de entradas y salidas de vacunas en los puntos de distribución y puestos de vacunación.
--

En negrita los datos básicos.

a) *Identificación personal*

En el Registro Nominal deben figurar los datos imprescindibles para que se pueda identificar a la persona de manera que sea perfectamente identificable con respecto a las demás, por lo tanto debe contener al menos:

- Apellidos. Siempre por separado, es decir, primer apellido y segundo apellido.
- Nombre. Debe evitarse el empleo de abreviaturas en los nombres compuestos.
- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Número de Documento Nacional de Identidad (DNI), cuando se esté en posesión de él, o de cualquier otro documento que ayude a individualizar a la persona dentro del registro (N.º de pasaporte, etcétera).
- Datos Postales: Domicilio; Localidad, Municipio y Provincia de residencia; Código Postal y teléfonos de contacto.

Además, es interesante contar con datos que identifiquen la fuente de entrada de la persona al registro, ya que permiten la explotación de los datos teniendo en cuenta esta fuente, y también el poder marcar a una persona con códigos de exclusión por diferentes motivos, como traslado de domicilio a otra comunidad, ilocalizable, fallecimiento, etcétera. De esta manera, los excluidos no formarían parte del denominador cuando se calculasen coberturas, pero no se les eliminaría físicamente del registro, ante la posibilidad de que puedan volver a marcarse como incluidos en un momento determinado, y ante la necesidad de seguir contabilizando las dosis administradas a esa persona si se maneja un módulo de contabilidad de dosis, existencias, etcétera.

Sería necesario establecer mecanismos legales que regulen la incorporación de personas en la base de datos poblacional, a cualquiera de los niveles que dicha incorporación pueda producirse. De esta manera se garantizaría la incorporación de personas desde las diferentes fuentes posibles (maternidades, censos, registros civiles, otros programas de salud, etcétera).

b) *Identificación sanitaria*

Es importante que en el Registro Nominal de Vacunaciones se disponga de datos de identificación sanitaria que permita realizar posteriormente explotación de datos a nivel, no solo de municipios, sino además a nivel de zonas de salud e incluso de cupos médicos. En este sentido deben recogerse los siguientes datos:

- Código de identificación personal en el sistema sanitario.
- Número de Tarjeta sanitaria, Seguridad Social o de cualquier mutualidad de asistencia sanitaria a la que pertenezca.
- Médico al que esté adscrita la persona
- Centro sanitario de atención primaria al que esté adscrita.

c) *Identificación de vacunas administradas*

El conjunto de datos mínimos, referentes a las vacunas administradas debe recoger al menos:

- Vacuna administrada. Hay dos posibilidades de registrar las vacunas, como preparado comercial o por antígenos. De cualquiera de las formas, el registro debe contemplar la posibilidad de explotar los datos en forma de enfermedades frente a las que se ha inmunizado, independientemente del preparado utilizado. La primera forma, es decir, como preparado vacunal tiene la ventaja de ser más sencilla a la hora de incorporar los datos, ya que en un solo preparado se puede estar registrando varios antígenos, lo que facilita la mecanización de los datos aumentando la calidad de los mismos. Para esto, cuando se da de alta por primera vez en el registro un preparado vacunal, debe ir acompañado de la información referente a las enfermedades frente a las que inmuniza. De cualquier forma la vacuna debe estar codificada, y lo ideal sería que este código fuese internacional como ya se ha apuntado con anterioridad.

- Fecha de administración. Permitirá realizar evaluaciones de las vacunas teniendo como referencia el período en el que han sido administradas. Así mismo es de utilidad a la hora de realizar un control de existencias y necesidades de un puesto de vacunación, ya que se puede saber las dosis de una vacuna que se han administrado en un período determinado.
- Fabricante. A ser posible debería haber también una codificación internacional.
- Lote de fabricación de la vacuna.

El registro tanto del Fabricante como del Lote, es de gran utilidad a la hora de identificar las personas que hayan podido recibir determinadas vacunas, ante la aparición de cualquier contingencia respecto de las mismas.

Otros datos de identificación de las dosis administradas que pueden ser de interés son: identificación de la persona que ha introducido la dosis; indicación específica de la vacuna administrada, sobre todo si se trata de una vacuna no incluida en calendarios sistemáticos, y los posibles efectos adversos relacionados con la administración de la vacuna registrada, lo que nos permitirá tener un registro de reacciones adversas, que puede ser de gran ayuda a la hora de tomar determinadas decisiones en cuanto a la continuidad en la administración de una vacuna concreta.

d) *Explotación de datos*

La explotación de los datos del registro es la principal herramienta con la que cuenta un gestor que tenga bajo su responsabilidad un Programa de Vacunaciones, o de cualquier otra materia dentro del ámbito de la Salud Pública. El análisis de los datos es vital a la hora de la toma de decisiones y del diseño de las estrategias necesarias para la mejora de las coberturas o de la captación de determinados colectivos susceptibles de vacunación.

El Registro Nominal debe permitir generar las siguientes cartas, listados y evaluaciones:

- Cartas dirigidas a la población, para la captación de las personas para los Programas de Vacunación. En este sentido, el registro de vacunas debe enviar **cartas de Presentación** del Programa de Vacunaciones de la comunidad a los padres de los recién nacidos que se incorporen a la base de datos poblacional, así como a las nuevas incorporaciones que se realicen en cualquier momento. Es ésta una estrategia sencilla pero eficaz, para obtener la confianza y el respaldo de la población hacia un programa de prevención en el que los padres deben asumir una colaboración totalmente activa. Además, el envío de cartas de presentación es una manera fácil de transmitir a los padres información personalizada de las vacunas que sus hijos van a recibir y de las enfermedades frente a las que protegen.
- Cartas de recordatorio** dirigidas a las personas que tengan que recibir dosis de recuerdo de alguna vacuna. Al igual que las cartas de presentación, las cartas de recordatorio de dosis de refuerzo, como cualquier carta que el registro dirija a los padres o a la población destinataria de vacunaciones, refuerza la confianza

- necesaria que la población debe tener en programas de prevención como el de inmunizaciones. Hay estudios que corroboran el aumento en la confianza de los padres frente al Programa de Vacunaciones, cuando se produce un intercambio de información personalizada entre el Registro Nominal de Vacunas y los usuarios del sistema sanitario, obteniéndose como consecuencia de esto una mejor participación de la población y unas mejores coberturas de vacunación.
- Cartas** dirigidas a las personas que se encuentren **insuficientemente vacunadas**, recordándoles la conveniencia de completar las pautas de vacunación previstas.
 - Listados de personas insuficientemente vacunadas**. Si los datos de identificación de la persona así como los de identificación sanitaria son suficientes, los listados pueden elaborarse por municipios, zonas de salud, cupos de asignación médica, etc. Esto posibilita la identificación de las personas mal vacunadas, así como la localización de posibles bolsas de población infravacunada.
 - Cálculo de coberturas**. Si las personas tienen registrados los suficientes datos de identificación, tanto postal como sanitaria, será posible realizar cálculos de coberturas a diferentes niveles, dependiendo del denominador que se utilice. Así, se podrá saber la cobertura de vacunación frente a las enfermedades inmunoprevenibles de las personas adscritas a un médico, de las personas adscritas a un Centro de Salud o Zona Básica de Salud, de las personas residentes en una población, municipio o CC.AA. Estas coberturas se podrán calcular para un grupo de personas, acotadas según la fecha de nacimiento.
 - Cartas** dirigidas en un momento determinado a una población diana concreta, objeto de **campañas de vacunación** específicas. Por los mismos motivos anteriormente comentados, el envío de cartas personalizadas, ofreciendo información sobre la vacuna objeto de la campaña, de la conveniencia de su administración para la salud de las personas, y la invitación para acudir a recibirlas, incrementa el interés de la población, y por añadidura los niveles de cobertura de vacunación.
 - Acreditaciones** de estado vacunal de una persona en un momento determinado, a la hora de ingresar en guarderías, colegios, realizar viajes internacionales, etcétera.

e) *Distribución y existencias de vacunas*

Un Registro Nominal de vacunas puede facilitar el control de la distribución de vacunas a los diferentes puestos de vacunación, así como contabilizar las existencias de vacunas en todos los puntos del engranaje que forman los fabricantes, los puntos de distribución a nivel de comunidad y los puestos de vacunación.

En realidad tan solo se trata de un sistema contable, en el que se introduce la cantidad de cada una de las vacunas suministradas por cada uno de los puntos de distribución a los diferentes puestos de vacunación, y el propio registro va restando de las existencias cada una de las dosis que un puesto va notificando o registrando como administradas.

De esta manera, se pueden controlar las necesidades de vacunas que tiene cada puesto de vacunación, así como las posibles pérdidas, que pueden estar en relación con pérdidas reales por deficiente manipulación, dosis perdidas por deficiente notificación, e incluso dosis perdidas por rotura de cadena de frío.

Se abre pues, una posibilidad de gestión de dosis de vacunas, que será útil para la toma de decisiones en cuanto a la correcta actuación de cada puesto de vacunación, evaluando las pérdidas por manipulación, las deficiencias en el mantenimiento de la cadena de frío, y la adecuada gestión de necesidades / existencias tanto de los puntos de distribución como de los puestos de vacunación.

A nivel de gestión central de un Programa de Vacunaciones será una herramienta de notable eficacia en la estimación y cálculo de las necesidades de adquisición de vacuna.

En conclusión, un Registro Nominal es una potente herramienta en la gestión dentro de la Salud Pública. Es una gran ayuda en la penetración y aceptación de un programa de prevención como es el de inmunizaciones. Es de gran utilidad para identificar tanto a las personas correctamente vacunadas como a las que no lo están, y en consecuencia poder elaborar estrategias de captación de estas personas o colectivos mal vacunados. Es una gran ayuda para la toma de decisiones no solo en cuanto a la elaboración de estrategias en campañas específicas de vacunación, sino en cuanto a la inclusión o no de vacunas en los calendarios sistemáticos y su repercusión en la salud de la población que está recogida en el registro.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, es necesario aprovechar los avances tecnológicos dentro de los sistemas de información, para hacer de los registros de vacunas los potentes utensilios que nos ayuden a conseguir la disminución de la incidencia de las enfermedades prevenibles por vacunación, y en los casos en los que pueda realizarse, la erradicación de las mismas.

Bibliografía

- BATALLA J, CARBÓ JM, BAYAS JM. «Registros de vacunaciones». En: SALLERAS L. Vacunaciones Preventivas: Principios y Aplicaciones (2.^a edición). Barcelona; Ed. Masson, 2003; 721-730.
- BERNAL GONZÁLEZ PJ, NAVARRO ALONSO JA, LUNA T. «Registro nominal de vacunaciones de la Región de Murcia». *Vac Invest Pract* 2000; 1:137-140.
- BERNAL GONZÁLEZ PJ, NÍGUEZ CARBONELL JC, NAVARRO ALONSO JA. «Actitudes, conocimientos, creencias y grado de satisfacción de los padres, en relación con las vacunaciones de sus hijos en la Región de Murcia». *Vacunas Invest Pract* 2001; 2: 142-148.
- CDC. «Combination vaccines for childhood immunisation: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». *MMWR* 1999; 48(RR-5):1-15.
- CDC. Development of Community- and State- Based Immunization Registries.

- CDC. «Response to a Report from the National Vaccine Advisory Committee». MMWR 2001; 50(RR-17): 1-20.
- ELFRING FONTS. Choose a bar code for Windows. <http://www.barcodingfonts.com/barcode.htm>
- FARJAS P, ZUBIZARRETA R, REGO E et al. «Indicadores de resultados de los programas de vacunaciones: coberturas vacunales». Vacunas 2001; 4:158-163.
- HEIJBEL H, GUSTAFSSON L, WRAHME-HELLSTRÖM G, STINTZING G, STÅLHAMMAR A, VIDLUND G, et al. Pilot project on vaccination register, linked databases and bar codes. Internal report, Swedish Institute for Infectious Disease Control. 12 April 1999.
- HEIJBEL H. «Improving vaccine safety through the use of immunisation registers and bar code labelled vaccines». Vaccine 2002; 20: 75-77.
- HEIJBEL H. «Information Systems for Immunisations in the European Union». 21st Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Giardini Naxos, Taormina, Sicily. April 9-11, 2003.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298 de 14 de diciembre de 1999.
- MAURER W. «Vaccine nomenclature: the three-letter code. OMCL Vaccine Nomenclature Drafting Group». Vaccine 2000; 18:1539-1542.
- NAVARRO-ALONSO JA, BERNAL-GONZÁLEZ PJ, NÍGUEZ- CARBONELL JC. «Analysis of factors influencing vaccine uptake: perspective from Spain». Vaccine 2002; 20:13-15.
- STEVENSON J. «Using registries to monitor the implementation of new vaccine recommendations». 2000 Immunization Registry Conference, March 27-29, 2000; Newport, Rhode Island. Abstract 48.
- WILTON R, PENNISI AJ. «Evaluating the accuracy of transcribed computer-stored immunization data». Pediatrics 1994; 94: 902-906.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/nip/registry/>
<http://www.cdc.gov/nip/registry/strat-plan.htm>
<http://www.ecbt.org/>
<http://www.cdc.gov/nip/recs/immuniz-records.htm>
<http://dgsp.san.gva.es/rvn/rvn.html>
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9933.pdf>
<http://www.immregistries.org/>
http://www.cispimmunize.org/pro/pro_main.html
<http://www.cdc.gov/nip/registry/faq-gen.htm>
<http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/4543-registro%20informatizado.pdf>

Preguntas

¿Qué ventaja principal tiene el registro nominal sobre el registro numérico?

La principal ventaja del registro nominal es que está basado en una base poblacional real, estando asociada cada dosis de vacuna administrada a una persona, perfectamente identificable y que a su vez, está asociada a lugar de residencia, zona bá-

sica de salud y proveedor de asistencia sanitaria. Esto permite no solo identificar a las personas correctamente vacunadas según el calendario vigente, sino identificar a aquellas personas o grupos de personas que no han cumplido el calendario de vacunaciones, y que pueden formar bolsas de población susceptibles de contraer la enfermedad, haciendo posible la elaboración de estrategias de captación de estas personas.

¿Qué ventajas tiene el análisis de datos basado en enfermedades inmunoprevenibles?

El hecho de poder evaluar, por ejemplo las coberturas, tomando como base la enfermedad frente a la que se vacuna, elimina el inconveniente que supone la utilización de diferentes preparados vacunales en el cumplimiento de un calendario de vacunaciones. Si existe la posibilidad de evaluar por enfermedades, podemos saber cuantas dosis de tétanos (pongamos por caso) ha recibido una persona, independientemente de que se hayan utilizado combinaciones diferentes a lo largo de su historia vacunal (DTP, DT, DTPa, dT, DTP-HB-Hib, etcétera) o de que hayan tenido diferentes nombres comerciales las mismas combinaciones.

¿En qué se debe basar la aceptación de un registro de vacunaciones, tanto a nivel de los profesionales sanitarios como de los usuarios?

La aceptación de un Registro Nominal de Vacunas debe basarse en los posibles beneficios que aporta a los profesionales y a los usuarios.

Para los profesionales, el registro debe ser fácil de utilizar, para que su manejo no les suponga un coste en tiempo que haga que en un plazo corto de tiempo les haga desecharlo. Debe facilitarles la tarea de inclusión de los datos vacunales, así como la obtención fácil de evaluaciones que les reporte un beneficio en su trabajo.

Para los usuarios la aceptación, vendrá muy condicionada por la confianza que les proporcione el registro, en términos de facilitarles información clara y comprensible, sobre las vacunas que deben recibir tanto ellos como sus hijos. Confianza que aumentará con el contacto frecuente del registro con el usuario, recordándole las dosis de vacuna que debería haberse administrado o las que debe recibir próximamente.

Eficacia, efectividad y eficiencia de las vacunas

Lluís Salleras Sanmartí
Ángela Domínguez García
Encarna Navas Alcalá

Los resultados de una medida preventiva o curativa pueden apreciarse en dos niveles: los pacientes individuales, que se benefician de la intervención cuando se aplica en condiciones ideales (evaluación de la eficacia) y la población a la que estos pacientes pertenecen o población objeto de la intervención, cuando se aplica en las condiciones reales o habituales propias de la práctica clínica diaria y de los programas sanitarios (evaluación de la efectividad). Además, estos resultados pueden relacionarse con los recursos movilizados para poner en marcha el programa (evaluación de la eficiencia).

En el campo de las vacunaciones, es importante establecer la distinción entre la eficacia protectora de la vacuna y la efectividad de los programas de vacunaciones, ya que una buena «eficacia protectora» no siempre implica una «efectividad» satisfactoria. Por ejemplo, es posible que la accesibilidad a las vacunas haya sido baja, sea por la razón que fuere, que haya existido poca adhesión a las vacunaciones de las personas a las que se ha ofrecido o que las condiciones de conservación de la vacuna o de aplicación de la vacunación no hayan sido adecuadas. Por ejemplo, si se producen fallos en la cadena de frío, la efectividad de una vacuna de eficacia probada se reducirá de manera significativa. Lo mismo sucede con las vacunas que requieren la administración de varias dosis para completar la inmunización básica, ya que es previsible que una parte de las personas vacunadas no completarán la pauta vacunal. En cambio, en el caso de las vacunaciones de aplicación sistemática, la efectividad puede superar a la eficacia, cuando disminuye la circulación del agente infeccioso como consecuencia de la inmunidad de grupo conferida por la vacunación, que protege indirectamente a los no vacunados.

La evaluación de la eficacia protectora («Protective Efficacy») de las vacunas debe ser, siempre experimental, y se realizará mediante ensayos clínicos aleatorizados. Sólo así se puede tener la seguridad de que todos los demás factores que podían haber influido en los resultados han sido controlados, al distribuirse de manera aleatoria entre los grupos de intervención y de control.

La evaluación de la efectividad de las vacunaciones («Vaccination Effectiveness»), igual que la de las demás medidas preventivas, sólo debería realizarse cuando la vacuna haya demostrado previamente que es eficaz en un ensayo clínico controlado. La evaluación de la efectividad se efectúa después de la autorización y el registro de la vacuna, mediante estudios observacionales, principalmente de cohortes y de casos y controles.

Cuando se trata de una vacuna ya comercializada, pero cuya eficacia ofrece dudas razonables, motivos éticos y prácticos impiden realizar ensayos clínicos controlados para la evaluación de la eficacia protectora. En estos casos se ha de recurrir directamente a los estudios observacionales de casos y controles y de cohortes, pero entonces ya no se está evaluando la eficacia de la vacuna sino su efectividad. La evidencia de eficacia que proporcionan estos estudios es menos firme, ya que existe la posibilidad de que se produzcan sesgos por ser estudios observacionales. Estos estudios han sido muy utilizados para evaluar la efectividad de las vacunaciones que, como la BCG o la antineumocócica, hace años que estaban comercializadas, pero cuya valor protector era discutido.

En la evaluación de la eficiencia («Efficiency Rendement») o evaluación económica, se relacionan los resultados sanitarios obtenidos en la población objeto (es decir, la efectividad) y los costes de los recursos movilizados para su consecución, es decir, para la implementación del programa.

La evaluación de la eficiencia o evaluación económica es necesaria porque, incluso en los países más desarrollados, los recursos financieros disponibles son limitados. Como es lógico, si los recursos fueran ilimitados, la evaluación de la eficiencia sería innecesaria y todos los programas cuya efectividad hubiese sido demostrada y fueran realizables deberían ser puestos en marcha.

Eficacia protectora de las vacunas

Para la evaluación de la eficacia protectora de una vacuna, es decir, el beneficio que produce la intervención en los individuos que la reciben en condiciones ideales, debe realizarse un ensayo clínico controlado. En condiciones ideales significa que las personas que participan en el estudio colaboran estrechamente con los investigadores, cumplen el tratamiento (la vacunación) y asisten a los controles postratamiento (posvacunación). Además, la asignación de los individuos que participan en el estudio en el grupo de intervención y en el grupo de control es aleatoria (**Figura 1**). Por último, es muy importante el enmascaramiento (doble ciego) de modo que ni las personas del estudio ni los investigadores conozcan el grupo al que han sido asignados los pacientes.

Entre los vacunados (a + b) habrá unos en los que aparecerá la enfermedad que se quiere prevenir (a) y otros en los que no aparecerá (b). Del mismo modo, en los sujetos que han recibido otra vacuna o un placebo (c + d), habrá unos que desarrollarán la

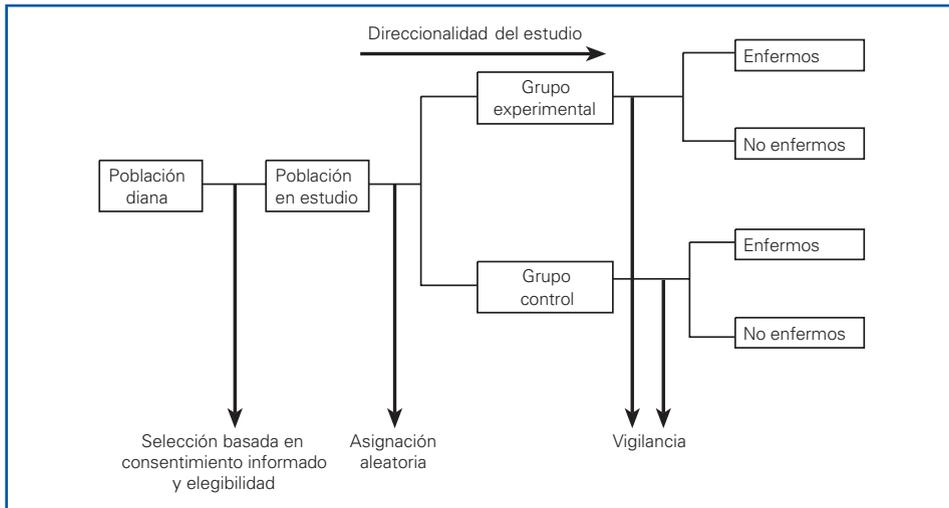


Figura 1. Diseño de un ensayo clínico con asignación aleatoria

enfermedad (c) y otros que no (d). Si se distribuyen los efectivos correspondientes a cada una de estas situaciones en una tabla de 2×2 , se tendrá:

		Enfermedad	
		Sí	No
Vacunación	Sí	a	b
	No	c	d

Una vez conocida la distribución de enfermos y no enfermos en el grupo de vacunados y en el de no vacunados, se ha de comprobar si la incidencia de la enfermedad en los vacunados (I_v) es inferior que la incidencia de la enfermedad en los no vacunados (I_n).

La medida que relaciona ambas incidencias es el «riesgo relativo» (RR).

$$RR = I_v / I_n$$

Si el RR es igual a 1 significa que no hay diferencia entre los vacunados y los no vacunados.

El RR expresa la fuerza de la asociación entre la vacunación y la disminución de la enfermedad; cuanto más sea inferior al valor 1, mayor protección conferirá la vacuna. Pero esta medida no es suficiente para conocer si hay asociación, ya que podría

ocurrir que la distribución de los casos entre los expuestos y los no expuestos la explicara al azar. Para descartar dicha posibilidad debe practicarse una prueba de significación estadística (Ji cuadrado de Pearson, o prueba exacta de Fisher si hay menos de cinco efectivos en alguna casilla), que indicará con qué probabilidad (p) la distribución obtenida puede atribuirse al azar y no a la vacuna. Suele aceptarse que probabilidades inferiores a 0,05 descartan la influencia del azar.

Otro posible procedimiento para tener la certeza de que existe asociación, desde el punto de vista epidemiológico, entre la vacunación y la disminución de la enfermedad es el cálculo de los intervalos de confianza (IC) para el RR. El IC representa el conjunto de posibles valores del RR que serían compatibles con los datos observados asumiendo un determinado riesgo α . Además de servir para determinar si la hipótesis nula es compatible con los datos observados, informa sobre otros aspectos: la magnitud del RR y la precisión de dicha medida (Rothman). En general, los IC se calculan asumiendo un riesgo α de 0,05, y la fórmula para su cálculo es la siguiente:

$$\text{IC } 95\% \text{RR} = \text{RR}^{(1 \pm 1,96\sqrt{\chi^2})}$$

La eficacia vacunal (E), definida como el porcentaje de reducción de la incidencia de la enfermedad en vacunados respecto a los no vacunados, es:

$$E = \frac{I_{nv} - I_v}{I_{nv}}$$

O, lo que es lo mismo:

$$E = 1 - \text{RR}$$

Un ejemplo de evaluación de la eficacia protectora de una vacuna (resultados en condiciones ideales) es el de la vacuna neumocócica heptavalente, llevado a cabo a finales de los años noventa del pasado siglo mediante dos ensayos clínicos controlados, efectuados uno en Estados Unidos por Black, Shinefield y cols, y otro en Finlandia por Eskola y cols.

En el estudio americano participaron 37.868 niños reclutados a los dos meses de edad y seguidos durante dos años. Al grupo vacunado (18.927 niños) se le administró la vacuna PNC CRM₁₉₇ a los 2, 4, 6, 12-15 meses de edad, y al grupo control (18.941 niños) la vacuna antimeningocócica conjugada a las mismas edades. Simultáneamente se administraron el resto de vacunas sistemáticas.

La vacuna demostró ser muy eficaz, 97,4% en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora causada por los serotipos incluidos en la vacuna en los niños que completaron la pauta vacunal. La protección conferida disminuyó algo, hasta el

93,9%, cuando se incluyeron también los niños que no completaron la pauta vacunal (completa e incompleta o «intention to treat»).

El otro ensayo clínico controlado, el efectuado por Eskola y cols en Finlandia evaluó la eficacia protectora de la misma vacuna neumocócica conjugada heptavalente frente a la otitis media neumocócica. La eficacia fue del 57% en la prevención de los casos de otitis media producidos por los serotipos de neumococos incluidos en la vacuna, y del 51% no incluidos en la vacuna, pero que presentan inmunidad cruzada con los serotipos de la vacuna. Para los serotipos no incluidos en la vacuna, no se observó ninguna protección. De hecho, se apreció un incremento de casos (33%) por serotipos no vacunales.

Efectividad de las vacunaciones

Como se ha señalado ya anteriormente, una vez probada la eficacia protectora en ensayos clínicos controlados, la vacuna se comercializa y se aplica a la población objeto bien como programa de salud pública, bien en base a indicaciones individuales. Para la evaluación de la efectividad en la etapa post-autorización se recurre a estudios epidemiológicos observacionales, principalmente a los estudios de cohortes y de casos y controles.

Estudios de cohortes

El planteamiento básico de los estudios de cohortes es el siguiente: a partir de una población o una muestra que está libre de la enfermedad, se establecen dos grupos o cohortes: *a*) cohorte expuesta, integrada por los individuos que reciben la vacunación, y *b*) cohorte no expuesta o control, integrada por los que no han sido vacunados (Figura 2).

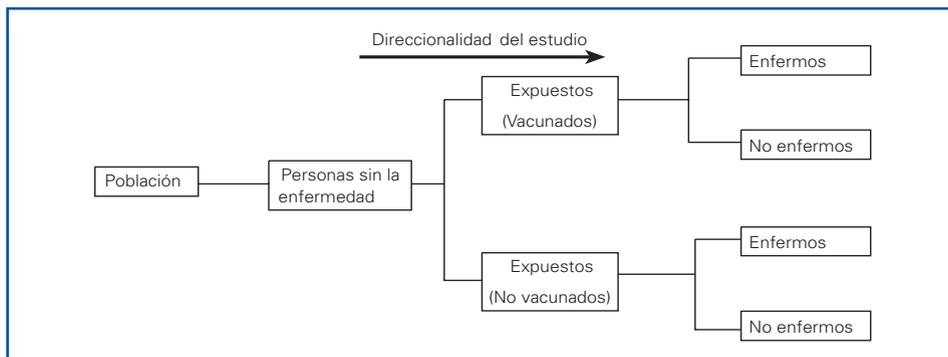


Figura 2. Diseño de un estudio de cohortes

A continuación, se siguen ambas cohortes durante un determinado período de tiempo, que es variable en función de la incidencia de la enfermedad en la población. Por último, se deben identificar en cada una de las cohortes los casos de enfermedad registrados. Así, de todos los sujetos de la cohorte expuesta (a + b), unos individuos habrán contraído la enfermedad (a) y otros no (b). Lo mismo ocurre con la cohorte no expuesta o cohorte control (c + d), en la que unos individuos contraerán la enfermedad (c) y otros no (d).

		Enfermedad	
		Sí	No
Vacunación	Sí	a	b
	No	c	d

Para conocer la efectividad de la vacunación en el total de la población estudiada (a + b + c + d), se debe calcular, en primer lugar, la incidencia de la enfermedad en la cohorte vacunada (I_v) y en la no vacunada (I_n).

Como se ha señalado en relación con los ensayos clínicos, la incidencia tanto puede expresarse en forma de riesgo de contraer la enfermedad (incidencia acumulada) o en forma de cambio por unidad de tiempo (tasa de incidencia).

Una vez conocidas las incidencias en ambas cohortes, la efectividad de la vacunación (EV) será:

$$E = \frac{I_n - I_v}{I_n} \times 100\%$$

Salleras y cols llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo para evaluar la efectividad de la campaña de vacunación antimeningocócica C no conjugada, realizada en Cataluña durante el último trimestre del año 1997, en respuesta al brote de hiperendemia de enfermedad meningocócica C ocurrido durante los años 1996 y 1997. El hecho de que la cobertura vacunal alcanzada no fuese muy elevada (54% en el conjunto del grupo de edad de 18 meses a 19 años) permitió establecer dos cohortes de tamaño semejante de niños vacunados y no vacunados. Durante los dos años siguientes se investigó de forma exhaustiva los casos de enfermedad meningocócica del serogrupo C ocurridos en Cataluña, situándose en la cohorte de vacunados o no vacunados en función del antecedente de vacunación. La efectividad de la vacunación resultó ser muy elevada, a los 12 y 24 meses de seguimiento, superior al 90% (Tabla 1). Se produjo también una importante reducción en el número de casos en los grupos de edad no vacunados, probablemente como consecuencia de la inmunidad de grupo producida por la campaña de vacunación.

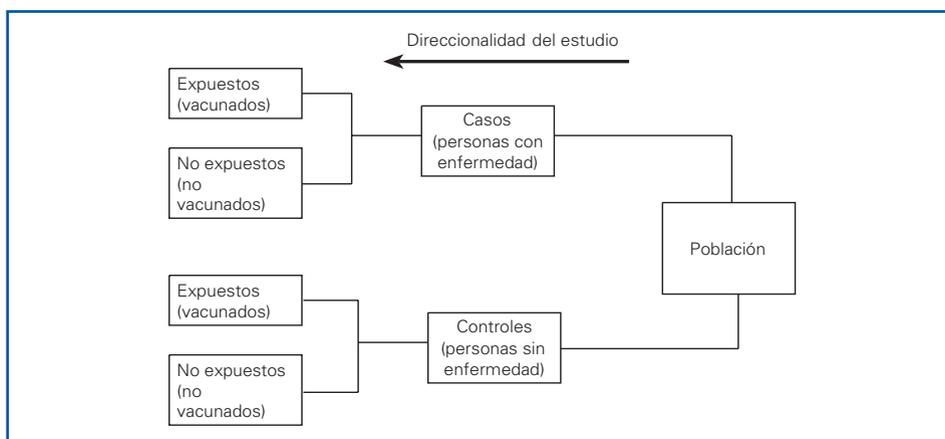
Tabla 1. Efectividad de la vacuna antimenigocócica C no conjugada por períodos de seguimiento. Cataluña, 1998-1999

Período de seguimiento	Cohortes vacunadas		Cohortes no vacunadas		Efectividad de la vacunación			
	Personas/año	Casos	Personas/año	Casos	No ajustada		Ajustada	
					%	IC 95%	%	IC 95%
12 meses	694.814	1	578.534	11	92	41-99	92	63-98
24 meses	1.389.628	2	1.157.068	22	92	68-98	94	78-98

Fuente: Salleras L y cols.

Estudios de casos y controles

El planteamiento para realizar un estudio de casos y controles es el siguiente: a partir de un conjunto de personas que desarrollan la enfermedad (casos) y de otro conjunto de individuos que no la desarrollan (controles), se investiga la frecuencia de antecedentes de vacunación en los casos y en los controles (**Figura 3**).

**Figura 3.** Diseño de un estudio de casos y controles

Para evitar que otros factores distintos de la vacunación hayan influido en la aparición de la enfermedad en los casos y en los controles, se debe conseguir que los controles se parezcan en todo a los casos, excepto en la presencia de la enfermedad.

Entre todos los casos que han presentado una enfermedad ($a + c$), se determina qué personas fueron vacunadas (a) y cuáles no (c); lo mismo se hace con los contro-

les (b + d), que se clasifican, tras haber investigado el antecedente de vacunación, en vacunados (b) y no vacunados (d).

	Casos	
	Sí	No
Antecedente de vacunación	a	b
	c	d

En los estudios de casos y controles no se puede calcular la incidencia o frecuencia de casos nuevos como se hacía con los estudios de cohortes, puesto que los casos ya han aparecido. Puesto que lo que se conoce tras la realización de estos estudios es la frecuencia de exposición en los casos y en los controles, a partir de dichos datos se calcula la «Odds Ratio» (OR), que es una medida de asociación equivalente al RR de los estudios de cohortes:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

La EV estimada a partir de un estudio de casos y controles será:

$$EV = 1 - OR$$

Un ejemplo de utilización de un estudio de casos y controles para determinar la efectividad de la vacuna antimeningococo B es el realizado en Brasil por De Moraes y cols. Estos autores seleccionaron 137 casos de meningitis por *Neisseria meningitidis* serogrupo B correspondientes a niños de 3 a 83 meses de edad. Para cada caso seleccionaron 4 controles apareados por edad y zona de residencia. Puesto que no en todos los casos y controles se pudo determinar el antecedente de vacunación, finalmente se estudiaron 112 casos y 409 controles, cuya frecuencia de vacunación fue la siguiente:

	Casos	Controles
	112	409
Antecedente de vacunación	68	260
	44	144

La efectividad vacunal fue del 11%.

Como la edad en el momento de la vacunación influye de forma muy importante sobre la inmunogenicidad y la eficacia protectora de las vacunas de polisacáridos capsulares, los autores investigaron más tarde la efectividad de la vacunación en los mayores de 4 años, obteniendo una efectividad del 73%.

Eficiencia de los programas de vacunaciones

La evaluación de la eficiencia de los programas de vacunaciones se realiza mediante los análisis coste-efectividad y coste-beneficio. Estos estudios son técnicas analíticas que comparan las consecuencias negativas y positivas de los usos alternativos de recursos. Mediante estos estudios, los economistas sanitarios estructuran y analizan la información sobre las consecuencias negativas (costes) y positivas (beneficios de salud y económicos) de los posibles programas alternativos (Figura 4).

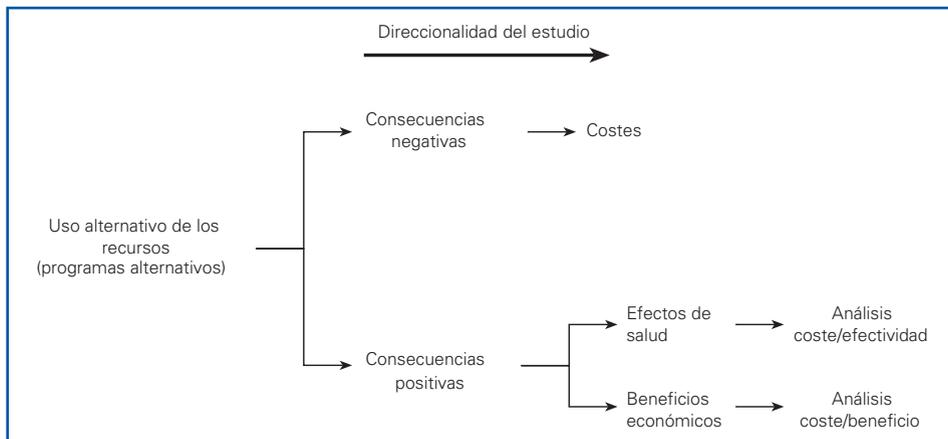


Figura 4. Análisis económico de los programas de salud

En ambos tipos de análisis, los costes son expresados en términos monetarios. En cambio, las consecuencias deseadas o resultados, son expresados en términos diferentes en uno y otro análisis: términos reales o de salud en el análisis coste-efectividad y términos monetarios en el análisis coste-beneficio.

Los costes y los beneficios de la aplicación de una intervención preventiva varían según la perspectiva desde la que se efectúa la evaluación: la sociedad en su conjunto o el sistema de asistencia sanitaria o proveedor de servicios sanitarios. Cuando el análisis se realiza desde la perspectiva de la sociedad, se incluyen tanto los costes directos (costes médicos) como los indirectos (costes sociales). En cambio, cuando el análisis se efectúa desde la perspectiva del proveedor de servicios de asistencia sanitaria, sólo

se incluyen los costes directos. Los análisis coste-beneficio se efectúan siempre desde la perspectiva de la sociedad e incluyen obligatoriamente los costes directos e indirectos. En cambio, los análisis coste-efectividad y coste-utilidad pueden llevarse a cabo desde las dos perspectivas, la de la sociedad o la del proveedor de servicios sanitarios.

Aspectos metodológicos

Análisis coste-efectividad

En el análisis coste-efectividad de los programas de vacunaciones, se comparan los costes y beneficios de salud de una vacunación con la estrategia vigente en el momento del estudio (p. ej., el tratamiento de los casos de la enfermedad frente a la que se vacuna). Para realizar dicho análisis es preciso calcular la razón coste-efectividad, cuyo numerador es el coste neto del programa de vacunación y el denominador la efectividad del programa. El coste neto del programa se obtiene restando del coste del programa de vacunación (coste de las vacunas más costes de los efectos secundarios de las vacunas), el ahorro obtenido por la reducción de los costes sanitarios y sociales de la enfermedad que se puede conseguir con la intervención. Cuando el análisis se realiza desde la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios no se incluyen los costes sociales. La fórmula de la razón coste-efectividad es la siguiente:

$$\frac{C}{EV} = \frac{\text{Coste neto}}{\text{Efectos de salud del programa}} = \frac{\text{Coste del programa} - \text{Reducción de costes sanitarios y sociales por la aplicación del programa}}{\text{Efectos de salud del programa}}$$

Si la intervención genera una reducción de costes mayor que el coste de la intervención, la razón coste/efectividad es < 0 , lo que significa que el programa ahorra dinero.

La razón coste-efectividad se expresa en términos monetarios (dólares, euros) por unidad de salud (casos evitados, infecciones prevenidas, años de vida ganados, años de incapacidad evitados, etcétera). Las diferentes estrategias se comparan mediante la razón coste/efectividad. La mejor estrategia es la que alcanza el objetivo de salud a menor coste.

La razón del coste por unidad de efectividad (p. ej., euros por caso de tétanos evitado) permite elegir el programa más eficiente entre varias alternativas con un objetivo común, o entre varias intervenciones alternativas dentro de un programa con un objetivo definido. A diferencia del análisis coste-beneficio, no sirve para comparar programas que tienen objetivos diferentes, porque la efectividad o medida de los resultados es diferente. Tampoco permite la evaluación del valor intrínseco de un programa. Por ejemplo, ¿Es aceptable un coste de 30.000 euros por año de vida salvado? Como es obvio, esta pregunta no es simplemente una cuestión técnica, sino que requiere un juicio político y social.

Análisis coste-utilidad

El análisis coste-utilidad es un tipo de análisis coste-efectividad, en el que la efectividad se mide en «utilidades», es decir, unidades de salud ajustadas por la calidad de vida (p. ej., años de vida ajustados por calidad, años de vida ajustados por la invalidez, etcétera). La razón coste-utilidad se expresa en términos de coste por unidad de salud ajustada por la calidad (coste por año de vida de calidad ganado, coste por año de vida ajustado por la invalidez, etcétera).

Análisis coste-beneficio

El análisis coste-beneficio de un programa de vacunaciones se realiza obteniendo la razón beneficio-coste, que se calcula dividiendo los beneficios del programa (es decir, la diferencia entre los costes de la enfermedad con el programa y sin él) por los costes del programa.

$$\frac{B}{C} = \frac{\text{Costes de la enfermedad sin el programa} - \text{Costes de la enfermedad con el programa}}{\text{Costes del programa de salud}}$$

Los costes de la enfermedad incluyen los gastos realizados para el tratamiento de la enfermedad aguda, las complicaciones y las secuelas crónicas (costes directos), así como los costes derivados de las pérdidas de producción por la incapacidad laboral transitoria o permanente o por las muertes prematuras (costes indirectos).

Los beneficios del programa son los ahorros que se producen como consecuencia de la puesta en marcha de las acciones del programa, es decir, la disminución en los costes de la enfermedad y de los costes sociales (indirectos), como consecuencia de la disminución de la incidencia de dicha enfermedad atribuible al programa.

Los costes del programa incluyen los costes de las vacunaciones (personal, vacunas, recursos materiales), así como los gastos derivados del tratamiento de las complicaciones de las vacunaciones.

La valoración de las consecuencias positivas y de los costes en las mismas unidades (monetarias) permite la evaluación del valor inherente del programa (¿exceden los beneficios a los costes?), así como la comparación de programas alternativos en competencia (¿hay otros programas de vacunaciones o no, que generan mayores excesos de beneficios sobre los costes?).

Actualización de los costes y análisis de sensibilidad

En los análisis coste-efectividad y coste-beneficio, los economistas sanitarios efectúan, a menudo, cálculos o análisis complementarios para obviar el sesgo «de tiempo» cuando los costes y los beneficios no corresponden a la misma anualidad

(«descuento» o «actualización»), o para obviar el sesgo derivado de la variabilidad de los datos o las estimaciones sobre los costes, los beneficios y la efectividad («análisis de sensibilidad»).

Cuando los costes y los beneficios no se obtienen en el mismo año, lo cual es la norma en los programas de vacunaciones, con la excepción de la vacunación antigripal, se utiliza el «descuento o actualización» para expresar los costes y los beneficios futuros en términos de sus «valores presentes. Para ello se aplica una «tasa de descuento o actualización» basada, por lo general, en la tasa de inflación o en el interés que pagan los bancos en los depósitos a plazo. Los valores presentes (VP) de los costes y de los beneficios se obtienen con la fórmula:

$$VP = \frac{A}{(1+r)^n}$$

donde A es el nominal de la cantidad, r es la tasa de descuento, y n es el número de años transcurridos entre el momento presente y el momento del coste o del beneficio.

La necesidad del «análisis de sensibilidad» se deriva del hecho de que sea cual fuere la forma como se hayan obtenido los datos de los análisis coste-beneficio y coste-efectividad, incluyen casi siempre incertidumbres y, muchas veces, son simples estimaciones.

Los costes, los beneficios y la efectividad tienen diferentes componentes y son influidos por diferentes variables económicas y epidemiológicas. Mediante el análisis de sensibilidad se varían uno a uno los valores de dichos componentes y variables para averiguar si cambian los resultados. Es decir, se repite el análisis usando diferentes niveles o estimaciones de los componentes o variables del coste, el beneficio o la efectividad, y se observa si influyen sobre los resultados. Cuando los resultados son muy sensibles a determinadas estimaciones, se necesitan nuevas investigaciones de la estimación en cuestión para averiguar su posible validez.

Coste-efectividad de los programas de vacunaciones

Los análisis coste-efectividad de los programas de vacunaciones dan valores muy variables, puesto que se hallan muy influidos por el precio de la vacuna y la incidencia de la enfermedad en los diferentes grupos de población.

Los análisis coste-efectividad han sido muy poco utilizados en las vacunaciones sistemáticas clásicas de la infancia (difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, sarampión, rubéola y parotiditis) ya que en todas ellas la intervención ahorra dinero.

En cambio, estos análisis han sido muy utilizados en la elección de las estrategias vacunales que se aplican una vez decidida la introducción de una nueva vacuna en la adolescencia y en la edad adulta.

Por ejemplo, en Cataluña el análisis coste-efectividad muestra que la elección, en 1990, de la preadolescencia como edad para el inicio de los programas de vacunación universal contra la hepatitis B no sólo estaba justificada desde el punto de vista epidemiológico, sino que también se apoyaba en el análisis económico (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis coste-efectividad de tres estrategias alternativas de vacunación universal frente a la hepatitis B (Cataluña, 1992)

Estrategia de vacunación	Razón coste-efectividad
Lactantes	1.527 euros/infección evitada
Adolescentes	493 euros/infección evitada
Lactantes y adolescentes	775 euros/infección evitada

Fuente: Antoñanzas F y cols.

Así como en los años 70 y 80 la mayoría de estudios de evaluación de la eficiencia de intervenciones preventivas hacían referencia al control de la mortalidad («Life-Saving-Interventions»), en la década de 1990, la tendencia ha sido efectuar los análisis coste-efectividad de las intervenciones preventivas o curativas que evitan la mortalidad, ajustando las muertes evitadas por la calidad de vida (años de vida ganados ajustados por la calidad). Estos estudios son más difíciles de realizar, pero tienen la ventaja de que permiten comparar intervenciones preventivas o curativas con mayor propiedad.

El trabajo de Sisk y cols., efectuado en 1997 en Estados Unidos para evaluar la eficiencia de la vacuna antineumocócica en las personas de 65 o más años en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva, es un ejemplo de análisis coste-efectividad efectuado en la modalidad de coste-utilidad. En este estudio, las dos alternativas consideradas son no hacer nada (la incidencia de enfermedad invasiva y el coste para el sistema sanitario serán los esperados en ausencia de intervención) o vacunar (el coste será el de la vacunación más el de los efectos secundarios de la intervención más el de la enfermedad invasiva no evitada por la vacuna en función de la efectividad). En la **Tabla 3** se muestra que la vacunación, además de ganar años de vida de calidad, ahorra dinero a las organizaciones de mantenimiento de la salud (8,27 dólares por persona vacunada, razón coste-efectividad < 0 en el caso base). El análisis de sensibilidad muestra que, en el mejor de los casos (coste mínimo de la vacuna e incidencia máxima de la enfermedad), el ahorro de dinero es muy importante, 29,5 dólares por persona vacunada. En el peor de los casos (coste máximo de la vacuna e incidencia mínima de la enfermedad) no se ahorra dinero, pero el coste

por año de vida ganado, 41.200 dólares, se compara muy favorablemente con el de las intervenciones curativas efectuadas habitualmente en este grupo de edad.

Tabla 3. Análisis de sensibilidad del coste-efectividad de la vacunación antineumocócica de las personas ≥ 65 años en Estados Unidos (1993)

	Coste incremental ^a por persona	Días de vida de calidad ganados	Coste ^b /efectividad coste incremental/año de vida de calidad ganado
Caso base	-8,27	1,21	< 0
Caso mejor	-29,52	2,88	> 0
Caso peor	16,69	0,17	41.209

^a Dólares de 1993.

^b Se excluyen los costes médicos futuros de los supervivientes.

Fuente: Sisk JE y cols.

Coste-beneficio de los programas de vacunaciones

Casi todos los análisis coste-beneficio de programas de vacunaciones sistemáticas han dado cocientes beneficio/coste superiores a la unidad. En cambio la eficiencia de los programas de vacunaciones no sistemáticas es variable, siendo la razón beneficio/coste inferior a la unidad en vacunas como la hepatitis A o la antitifoidea, y superior a 1 en otras como la antineumocócica y la antigripal. Esto es lógico, ya que la eficiencia de las vacunaciones está muy influenciada por el coste de la vacuna y por la incidencia de la enfermedad.

Un ejemplo de análisis coste-beneficio de los programas de vacunaciones sistemáticas es el efectuado por White y cols. con la vacuna triple vírica de Estados Unidos, en 1984 (Tabla 4). Es un estudio modelo en su género e ilustra la aplicación de la evaluación económica a los programas de vacunaciones. Se trata de un análisis coste-beneficio, es decir, tanto los costes como las consecuencias del programa se valoran en términos monetarios, lo que permite el estudio del valor intrínseco del programa y la comparación con otros programas alternativos que tienen el mismo objetivo (vacunación triple o vacunación simple contra las enfermedades que protege la vacuna triple vírica), u objetivos diferentes. El estudio se efectuó desde la perspectiva de la sociedad, es decir, incluyó costes directos e indirectos.

En la Tabla 4 pueden observarse los extraordinarios beneficios intrínsecos del programa de vacunación triple vírica, que suponen una razón beneficio/coste de 14,1 dólares y un ahorro neto de 1.291.972.433 dólares. Ello significa que el programa, además de proporcionar grandes beneficios de salud al evitar sufrimientos por enfermedad y muerte, produce también importantes beneficios económicos, ya que sus costes son 14 veces más bajos que los costes directos e indirectos de las enfermedades, invalideces y muertes que previene.

Tabla 4. Resumen de los beneficios y costes de los programas de vacunación contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis con las vacunas monovalentes y con la triple vírica en Estados Unidos (1983)

Vacuna	Beneficios	Costes	Razón beneficio/coste	Ahorro neto
Sarampión	669.311.673	55.989.233	11,9	613.322.440
Rubéola	379.397.618	49.248.749	7,7	330.148.869
Parotiditis	339.455.185	50.666.249	6,7	228.788.936
Triple vírica	1.388.164.476	96.192.043	14,1	1.291.972.433

Fuente: White CC y cols.

En la **Tabla 4** se observa, asimismo, que desde el punto de vista económico es mucho más rentable la vacunación combinada triple vírica que la vacunación monovalente frente a cada una de las enfermedades. Es decir, la vacuna triple vírica, además de ahorrar molestias (los tres pinchazos, las tres reacciones vacunales), ahorra también dinero, siendo la razón beneficio/coste más elevada.

En conjunto, el ahorro supone cerca de 60 millones de dólares, derivado del menor coste del programa de inmunización con la triple vírica que con cada una de las vacunas de forma aislada. Esto es lógico, porque con la vacuna triple vírica se reduce el número de visitas, los costes de la vacuna son menores y el número total de reacciones adversas también es menor.

Bibliografía

- ANTOÑANZAS F, GARUZ R, ROVIRA J, ANTÓN F, TRINCHET C, NAVAS E, SALLERAS L. «Cost-Effectiveness Analysis of Hepatitis B Vaccination Strategies in Catalonia (Spain)». *Farmacoeconomics* 1995; 7:428-443.
- BEGG N, MILLER E. «Role of epidemiology in vaccine policy». *Vaccine* 1990; 8: 180-189.
- BEUTELS P, VAN DOORSLAER E, VAN DAMMEP, HALL J. «Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines (Review)». *Expert Rev. Vaccines* 2003; 2: 649-660
- CHEN RT, ORENSTEIN WA. «Epidemiologic methods in immunization programs». *Epidemiol Rev* 1996; 18: 99-117.
- CLEMENTS JD, NAFICY A, RAL M. «Long term evaluation of vaccine protection: Methodological issues of phase 3 trials and phase 4 studies». En: LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB, COBON GS, editors. *New generation vVcines*, 2.^a ed. New York: Marcelo Dekker, 1997; p. 47-67.
- COMSTOCK GW. «Evaluating vaccination effectiveness and vaccine efficacy by means of case control studies». *Epidemiologic Reviews* 1994; 16: 77-89.
- DE MORAES JC, PERKINS BA, CAMARGO MC, HIDALGO NT, BARBOSA HA, SACHI CT et al. «Protective efficacy of a serogrup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brasil». *Lancet* 1992; 340: 1074-1078.

- DRUMMOND MF, RICHARDSON WS, O'BRIEN BJ, LEVINE M, HEYLAND D. «Users' guides to the medical literature XII. How to use an article on economics analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid?». *JAMA* 1997; 277: 1552-1557.
- DRUMMOND MF, STODDART GL, TORRANCE GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford, Oxford University Press 1988.
- ESKOLA J, KILPI T, PALMU A, JOKINEN J, HAAPAKOSKI J, HERVA E et al. «Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media». *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
- NALIN DR. «Evidence based vaccinology». *Vaccine* 2002; 20: 1624-1630.
- O'BRIEN BJ, HEYLAND D, RICHARDSON WS, LEVINE M, DRUMMOND MF. «User's guides to the medical literature XIII. How to use an article on economics analysis of clinical practice B. What are the results and will they help me in caring for my patients?». *JAMA* 1997; 277: 1802-1806.
- ORENSTEIN WA, BERNIER RH, DONDERO TJ, HINMAN AR, MARKS JS, BARTH KJ, SIROTKIN B. «Field evaluation of vaccine efficacy». *Bull WHO* 63:1055-1068.
- ORENSTEIN WA, BERNIER RH, HIMMAN A. «Assessing vaccine efficacy». *Epidemiol Rev* 1988; 10: 212-239.
- RUSSELL LB, GOLD MR, SIEGEL JE, DANIELS N, WEINSTEIN MC. «For the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine, Consensus Statement. The Role of Cost-Effectiveness Analysis in Health and Medicine». *JAMA* 1996; 276:1172-1177.
- SALLERAS L, DOMINGUEZ A, PRATS G, PARRON I, MUÑOZ P. «Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease incidence in Catalonia (Spain) 24 months after a mass vaccination programme of children and young people». *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 283-287.
- SALLERAS L, NAVAS E, DOMÍNGUEZ A. «Evaluación de la eficiencia de los programas de vacunaciones». En: SALLERAS L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2.^a ed. Barcelona, Masson 2003: p. 801-812.
- SHINEFIELD HR, BLACK S. «Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials». *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 394-397.
- SISK JE, MOSKOWITH AJ, WHANG W et al. «Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteriemia among elderly people». *JAMA* 1997; 278: 1333-1339.
- SMITH PG, RODRIGUES LC, FINE PEM. «Assessment of the Protection Efficacy of vaccines against Common Diseases using Case-Control Studies». *Intern J Epidemiol* 1984; 13: 87-93.
- TACKET CO, BAKER RENNELS M, MATTHEIS MJ. «Initial clinical evaluation of new vaccine candidates: Phase 1 and 2. Clinical trials of safety, immunogenicity and preliminary efficacy». En: LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB, COBON GS, editors. *New generation Vaccines*, 2.^a ed. New York: Marcel Dekker, 1997; p. 35-45.
- WEINSTEIN MC, SIEGEL JE, GOLD MR, KAMLET MS, RUSSELL LB. «For the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Consensus Statement Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine». *JAMA* 1996; 276:1253-1258.

Recursos en Internet

<http://www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines/jordan20/>

Hablando con los padres sobre la vacunación de sus hijos

Inés Hidalgo Vicario

La vacunación es uno de los avances médicos de mayor éxito en la historia de la humanidad, habiendo conseguido una importante disminución en la mortalidad y morbilidad infantil por enfermedades infecciosas durante el siglo XX. Algunas enfermedades como la viruela se han erradicado y otras, como el sarampión la polio o la difteria, están en vías de extinción.

Hay padres que no vacunan a sus hijos por ideas culturales, falsas creencias, miedo a posibles efectos secundarios, falta de adecuada información o simplemente por abandono. Los pediatras tienen un papel esencial para conseguir la inmunidad del mayor número posible de niños y adolescentes, para de esta forma prevenir o modificar las enfermedades. Será necesario obtener el consentimiento de los padres, por lo que es preciso hablar con ellos de forma directa, dando una información veraz, actual, completa y sencilla, que puedan comprender. También se debe informar a los pacientes cuando puedan entenderlo.

Es necesario abordar diferentes aspectos que preocupan a los padres: Qué significan las vacunas y que enfermedades se evitan, riesgos y beneficios, los habituales e incómodos efectos adversos, (irritación, dolorimiento, febrícula) aunque no supongan gravedad, y las medidas que pueden tomarse para aliviar el malestar del niño. Se debe aclarar la información errónea o imprecisa y ayudarles a tomar decisiones informadas. Igualmente se puede asesorar a los padres sobre la necesidad del certificado de vacunas para el ingreso del niño en la guardería o escuela.

En España, las vacunas contenidas en el calendario vacunal se administran de forma gratuita en los Centros de vacunación de las distintas Comunidades. Tanto el médico como los padres deben llevar una ficha o cartilla de vacunación para evitar reinmunizaciones innecesarias. Debe registrarse la fecha de administración, el lugar y la vía de administración, el fabricante, el lote, la fecha de caducidad, el nombre de la persona que la administra. Si se produce el rechazo informado de una vacuna, debe

advertirse a los padres o responsables de los peligros potenciales de no recibirla; se debe anotar que se proporcionó una adecuada información sobre la vacuna, para eliminar cualquier responsabilidad potencial si se produce una enfermedad en el paciente no inmunizado que pudo haberse prevenido con la vacuna.

A continuación se exponen las preguntas y respuestas que con más frecuencia los padres realizan a los profesionales sanitarios, estructuradas en varios apartados según los diferentes aspectos: Qué son las vacunas, enfermedades que evitan, calendarios, seguridad, riesgos, situaciones especiales, y otros.

1. Qué son las vacunas y cómo funcionan

¿Qué son las vacunas y de qué están compuestas?

Las vacunas son sustancias biológicas obtenidas a partir de los gérmenes (bacterias o virus) que originan las enfermedades, pero modificados. Están compuestas de una pequeña dosis de un virus vivo debilitado, o una pequeña cantidad de una bacteria muerta, o de parte de una bacteria o incluso de la toxina modificada de la bacteria. También pueden contener otros productos como una pequeña cantidad de antibiótico para proteger la vacuna o pequeñas cantidades de una sal de aluminio para mejorar la respuesta inmune.

Las vacunas protegen a los niños y adultos contra infecciones peligrosas antes de que entren en contacto con ellas en la comunidad. La vacunación utiliza el mecanismo de defensa natural del organismo (la respuesta inmune) para conseguir la resistencia a infecciones específicas que pueden producir serias complicaciones y a veces la muerte. Se administran como inyección o como gotas por vía oral en algunos casos (VPO, tifoidea Ty21a...)

¿Cómo funcionan las vacunas? El sistema inmunitario

El sistema inmunitario es el mecanismo de defensa de cada persona que ayuda al cuerpo a combatir las enfermedades. Cuando una persona contrae una enfermedad, el cuerpo reacciona y produce sustancias llamadas anticuerpos. Estos combaten al antígeno invasor (virus o bacteria) y ayudan a eliminar la enfermedad. Los anticuerpos permanecen en el cuerpo aun después de eliminar la enfermedad y lo protegen contra infecciones futuras de esa enfermedad. A esto se llama inmunidad.

Las vacunas consiguen que el cuerpo piense que está siendo invadido por una enfermedad específica, reacciona y produce anticuerpos. Cuando el niño sea expuesto posteriormente a la enfermedad estará ya protegido o tendrá una enfermedad leve.

¿Por qué se vacuna a los niños tan pequeños y tantas veces?

Los recién nacidos suelen tener inmunidad contra ciertas enfermedades ya que tienen anticuerpos adquiridos de su madre durante el embarazo, pero esta inmunidad es

temporal y va disminuyendo. A partir del 2.º-3.º mes de vida tiene pocos anticuerpos maternos y empieza a fabricar los suyos propios al estar en contacto con el ambiente. Al vacunarles pueden permanecer inmunes a muchas enfermedades graves aun después de haber perdido los anticuerpos maternos. Se debe tener presente que muchas enfermedades son más intensas y tiene un mayor riesgo en bebés y niños pequeños. Si se vacuna mucha población la infección no se extenderá e incluso desaparecerá.

El sistema inmune del niño pequeño no funciona tan bien como el de los niños mayores y adultos porque es inmaduro, por ello se necesita administrar varias dosis de vacuna para asegurar una respuesta eficaz y duradera. Cuando un padre no vacuna a sus hijos, les está exponiendo a contraer enfermedades infecciosas, algunas de ellas actualmente sin tratamiento. Las vacunas se administran en los primeros meses de vida y la mayoría de ellas durante los dos primeros años. Es de gran importancia que los padres cumplan el calendario vacunal establecido en su comunidad.

¿Cuanto tiempo dura la protección?

El efecto protector de las vacunas no es siempre de larga duración. Hay algunas «atenuadas» (virus vivo debilitado) como la del sarampión que son muy eficaces, y proporcionan inmunidad para toda la vida después de una o dos dosis. Otras vacunas están inactivadas (microorganismos muertos) y requieren varias dosis para reforzar la respuesta inmune. Algunas vacunas inactivadas requieren dosis de refuerzo en diferentes etapas de la vida, por ejemplo la vacuna antitetánica y antidiftérica.

¿Reducen las vacunas la capacidad natural del sistema inmune para combatir las enfermedades?

Las vacunas no interfieren con nuestra capacidad para combatir otras infecciones contra las que no estamos vacunados. El sistema inmune trabaja continuamente para protegernos de las bacterias y virus del medio ambiente. Las vacunas fortalecen las defensas del sistema inmune contra una infección específica.

¿Es aconsejable no poner varias vacunas a la vez, para no sobrecargar demasiado al sistema inmune?

No. El sistema inmune tiene una gran capacidad y puede manejar y responder ante millones de antígenos al mismo tiempo; el cuerpo del niño no sufre ningún daño por recibir varias vacunas. Además, de esta forma se evitan visitas médicas y pérdidas de inmunizaciones.

¿Es peligrosa la inyección de vacunas?

La aplicación de vacunas por inyección es un método seguro que se ha utilizado durante décadas al igual que la inyección de antibióticos. Las vacunas no se inyectan a la sangre sino que se inyectan en el músculo o en la capa adiposa debajo de la piel. La jeringa y la aguja son estériles y luego se desechan.

¿Cuál es el lugar de elección para vacunar?

Depende de la edad. En los menores de 15-18 meses en la cara lateral del muslo y en los mayores de esta edad en la cara lateral y superior del brazo (deltoides). No se debe realizar en la región glútea por riesgo de lesión vascular o nerviosa, o por poderse ver disminuida la inmunogenicidad de algunas vacunas.

¿Puede suceder que algunas personas adquieran la enfermedad contra la cual han sido vacunadas?

Las vacunas actuales son muy eficaces pero no son perfectas. Una vacuna con una eficacia del 90% significa que una de cada 10 personas vacunadas, sigue desprotegida contra la enfermedad. Si la enfermedad afecta a la comunidad, es probable que las personas sin protección sean infectadas (las que no fueron vacunadas y ese 10% en el que la vacuna no fue eficaz). Este 10% pueden tener inmunidad parcial, lo que significa que posiblemente adquieran una forma menos grave de la enfermedad. Como la mayoría de las enfermedades evitadas por vacunas son transmitidas de persona a persona, cuanto más personas vacunadas haya en la comunidad, menor es la probabilidad de que la enfermedad sea transmitida y encuentre a las pocas personas sin protección.

¿Es verdad que las enfermedades evitables con las vacunas empezaron a desaparecer antes de la introducción de las vacunas debido a la mejora de la higiene y la sanidad?

No. Muchas enfermedades infecciosas comenzaron a controlarse mejor a medida que las condiciones de vida y la higiene mejoraron; sin embargo, seguían siendo un gran peligro debido a las epidemias periódicas en poblaciones vulnerables. Hasta la introducción de las vacunas no se produjo la marcada disminución de las enfermedades infecciosas. Es necesario vacunarnos para protegernos a nosotros y además proteger a las personas de nuestro alrededor.

¿Es mejor adquirir la inmunidad por medio de infecciones naturales que a través de las vacunas?

No. Las enfermedades evitables con vacunas pueden ser mortales, pueden causar discapacidades permanentes (daño del cerebro por el sarampión, o la tos ferina, cáncer de hígado por hepatitis B, parálisis por la polio). Además, algunas vacunas como el tétanos o el *Haemophilus influenzae* son mejores para producir inmunidad que la infección natural. Las vacunas proporcionan protección contra la enfermedad sin el riesgo de los efectos secundarios graves de la enfermedad.

¿Como puedo ayudar al sistema inmune de mi hijo para que funcione adecuadamente?

Además de vacunarle, es importante que tenga una adecuada alimentación, duerma bien y realice ejercicio físico.

Que ocurre si el niño suspende la vacunación ¿hay que empezar de nuevo?

Aunque para obtener una buena protección es mejor poner las vacunas a tiempo según la pauta habitual, si ha fallado alguna dosis, no es necesario reiniciar o poner una dosis extra, hay que continuar hasta completar las dosis que falten.

¿Que vacunas se recomiendan en el adolescente?

Se recomiendan hepatitis B, triple vírica (2.^a dosis sí aún no la recibió), tétanos-difteria tipo adulto, varicela (si no ha sido vacunado o no pasó la enfermedad), hepatitis A (adolescentes con riesgo).

2. Enfermedades que se evitan con las vacunas

Difteria, tétanos y tos ferina

La **difteria** es una enfermedad grave con fiebre elevada, dolor y membranas en la garganta y afectación del estado general. La toxina producida por la bacteria puede extenderse a todo el cuerpo. Se transmite fácilmente mediante la tos y estornudos y puede causar parálisis, problemas respiratorios, del corazón y hasta la muerte.

El **tétanos** ocurre cuando la toxina de este microbio entra en el organismo a través de una herida contaminada con tierra o heces. Puede causar espasmos musculares (típico en la mandíbula), problemas de respiración, del corazón y la muerte. En situaciones de mala higiene se han descrito casos muy graves en recién nacidos al contaminarse la herida umbilical.

La **tos ferina** (pertusis), se transmite por medio de la tos y los estornudos y produce ataques de tos en accesos con «gallo» que dificultan al niño comer, beber y respirar. Puede causar problemas en los pulmones, convulsiones, daño cerebral y la muerte, especialmente en bebés de menos de un año

¿Cuál es la diferencia entre la vacuna DTPe (difteria, tétanos, pertusis) anterior de «célula completa» y la nueva vacuna DTPa acelular?

Las nuevas vacunas de tos ferina desde 1997 se conocen como vacunas «acelulares». Solamente contienen las partes específicas de la bacteria de la tos ferina que son importantes para estimular el sistema inmune y producir la inmunidad. Se diferencian de las vacunas antiguas de «células enteras» porque aquellas contenían las bacterias completas y muertas; aunque eran igualmente eficaces se asociaban con más reacciones locales (enrojecimiento, inflamación, dolor en el lugar de inyección) y fiebre.

La mayoría de los niños que reciben la vacuna DTPa no tendrán reacciones adversas o serán mínimas

¿Es muy eficaz la vacuna DTPa?

La serie completa de dosis, protege aproximadamente al 80% de los niños del contagio de la tos ferina grave, al 95% de los niños contra la difteria y prácticamente al 100% contra el tétanos durante bastantes años. Los niños vacunados que contraigan la tos ferina tendrán síntomas más leves. El esquema vacunal es de 5 dosis a los 2, 4, 6, 15-18 meses con una última dosis entre los 3-6 años.

Poliomielitis

La poliomiелitis causa fiebre, malestar general y puede progresar a meningitis (inflamación del cerebro y médula espinal) causando parálisis permanente. Esta enfermedad no tiene tratamiento y puede ser mortal. Las personas infectadas con el virus de la polio lo transmiten a través de las secreciones de garganta y de las heces a otros.

¿Existen 2 tipos de vacuna antipoliomielítica?

Sí. Hay una vacuna oral con 3 tipos de virus vivos atenuados (VPO) y una inactiva con virus muertos (VPI) que se administra por inyección. La vacuna VPO ha sido la vacuna de rutina preferida ya que es muy eficaz, con una protección del 90% los que cumplen el calendario y durante mucho tiempo, probablemente de por vida.

En EEUU la VPO se ha asociado con una incidencia excepcional de parálisis en personas que han recibido la vacuna y en aquellos con quienes han entrado en contacto (1 caso por cada 2,5 millones de dosis vacunales administradas). Dado que el virus de la polio ha sido eliminado de los países del hemisferio occidental, en EE.UU. se aconseja usar la vacuna VPI, que no puede causar polio al no contener virus vivos. En nuestro país, el Comité Asesor de Vacunas (1998-2001) de la AEP recomendó ya para el año 2001 la sustitución de la VPO por la VPI, lo que está previsto poner en práctica por parte de las autoridades sanitarias a principios del año 2004. Hasta el momento, sólo se utilizaba la VPI en casos de niños con disminución de defensas o que convivían con personas inmunodeprimidas.

¿Merece la pena vacunar contra la polio?

Sin duda. Aunque el virus de la polio ha sido eliminado de los países del hemisferio occidental y en nuestro país no se ha registrado ningún caso desde 1990, aún existe esta enfermedad en otros países con vacunación deficitaria (India, África). La inmigración ha aumentado mucho y nuestros niños necesitan protección.

¿Cómo se administra la VPO?

Se dan unas gotas vía oral. Se aconseja que el niño no tome alimentos 1 hora antes y después de recibirla, para que los virus vivos permanezcan en el intestino y produzcan una adecuada respuesta inmune. Si vomita dentro de la media hora tras su admi-

nistración se administrará una nueva dosis. La persona vacunada elimina virus vivo a través de las heces aproximadamente durante cuatro semanas, por ello se deben realizar medidas higiénicas y evitar el contacto con personas que tengan alteradas las defensas inmunitarias. El esquema vacunal es de 5 dosis a los 2, 4, 6, 15-18 meses y 3-6 años

Sarampión, paperas y rubéola

Son enfermedades producidas por virus y se transmiten con gran facilidad mediante la tos, estornudos o al hablar. Ninguna tiene tratamiento específico.

El **sarampión** causa fiebre elevada, erupciones cutáneas, y síntomas similares al catarro. Puede causar la pérdida de audición, pulmonía, daño cerebral y hasta la muerte. Es muy contagioso y se transmite por las secreciones de nariz y faringe de las personas infectadas. El virus puede permanecer en el aire (y ser contagioso) hasta 2 horas después de que la persona con la enfermedad haya salido de la habitación.

La **parotiditis o paperas** pueden causar dolor de cabeza, fiebre, inflamación de las glándulas de la mandíbula y el cuello (parótidas) y síntomas gripales. Aunque suele ser leve puede complicarse, sobre todo en adolescentes y adultos, con inflamación de los testículos y ovarios y producir esterilidad. Puede también producir pérdida de audición, meningitis y daño del cerebro

La **rubéola** produce fiebre leve, una erupción cutánea e inflamación de ganglios occipitales, axilares e inguinales. Las mujeres embarazadas que se contagian, pueden perder a su bebé, o éste puede nacer con graves defectos congénitos como pérdida de audición, problema del corazón, retraso mental, cataratas (síndrome de la rubéola congénita).

¿Qué es la vacuna triple vírica?

Es una vacuna combinada que protege frente a los virus del sarampión, parotiditis y rubéola con una eficacia del 95%. El esquema vacunal es de dos dosis: una entre los 12-15 meses y la segunda a los 3-6 años, con la escolarización

¿Se puede vacunar de triple vírica a un niño cuya madre está embarazada?

Sí, ya que no comporta ningún riesgo. La mayoría de los niños vacunados eliminan pequeñas cantidades de virus por la faringe de forma intermitente durante 1-4 semanas tras la vacunación, pero nunca se ha comprobado contagio.

Si un niño está inmunizado frente a uno o dos componentes de la triple vírica (por vacunación previa o por haber pasado la enfermedad) ¿hay algún problema por vacunarle de nuevo?

No. Además se elimina la probabilidad de que tenga algún efecto adverso de la vacuna para la que es inmune.

¿Se puede administrar la vacuna triple vírica a un niño que conviva con una persona con inmunodeficiencia o en tratamiento inmunosupresor?

Sí, ya que las personas vacunadas no transmiten los virus atenuados contenidos en la vacuna. Además, como las personas con inmunodeficiencias no pueden recibir la vacuna, es conveniente inmunizar a sus contactos cercanos para reducir el riesgo de exposición a virus naturales.

¿Existen datos que indiquen una asociación entre la vacuna triple vírica y el autismo?

No. De hecho los datos científicos indican que la aparición del autismo no está relacionada de ninguna manera con la vacuna triple vírica ni ninguna otra.

Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

La infección por Hib puede causar meningitis, epiglotitis, infección de las articulaciones, de la piel y de la sangre, pulmonía, daño cerebral y la muerte. Afecta sobre todo a los menores de 5 años y es más peligrosa en los menores de 1 año. Es una bacteria que suele estar en la garganta y desde allí pasa a la sangre. En España el 75-80% de los casos de enfermedades se producen en los primeros 2 años.

¿Es efectiva la vacuna frente al *Haemophilus*?

Sí. Son inmunógenas a partir de los dos meses de edad protegiendo a más del 95% de los niños que han recibido la vacunación completa entre los 2 meses y los 5 años. Se administran 4 dosis a los 2, 4, 6 meses y una de refuerzo entre los 15-18 meses

¿Debe administrarse la vacuna Hib a un niño que haya presentado previamente una enfermedad invasora por Hib?

Si el niño es menor de 2 años, debe vacunarse una vez superada la fase aguda de la enfermedad, ya que por debajo de esa edad el padecimiento de la enfermedad no asegura el desarrollo de un adecuado nivel protector de anticuerpos. A partir de los 5 años el niño desarrolla inmunidad natural contra el germen

Meningococo C

La bacteria *Neisseria meningitidis* tiene 13 serotipos (entre ellos el C), causando cuadros muy graves fundamentalmente sepsis y meningitis. El contagio es por contacto directo e íntimo con secreciones nasofaríngeas.

¿Es eficaz la vacuna contra el meningococo C?

La vacuna es muy eficaz y no presenta efectos secundarios importantes. Se administran 3 dosis a los 2,4 y 6 meses. Actualmente se investiga en la fabricación de una vacuna conjugada frente al meningococo B, que también causa un gran número de meningitis, y en la de otra que pudiera ser eficaz frente a todos los serotipos.

Hepatitis B

La hepatitis B es una infección vírica del hígado. La madre infectada puede contagiar al recién nacido durante el parto; también se trasmite por medio de la sangre y los líquidos corporales o mediante el contacto íntimo. El virus de la hepatitis B puede causar daño al hígado, cirrosis, cáncer y la muerte. Es la segunda causa de cáncer humano.

Si la mayoría de los que contraen hepatitis B son adultos ¿por qué se debe vacunar a los niños?

De esta forma se evita la infección aguda por el virus y que el niño desarrolle una infección crónica con sus complicaciones a largo plazo.

Un 30%-40% de las personas que contraen hepatitis B no saben que la tienen y probablemente sea el resultado de haber sido mordido, tenido heridas, compartido utensilios o tenido otro contacto con sangre o líquidos corporales de alguien infectado. Cuanto más joven es el niño expuesto a la enfermedad, mayor probabilidad tiene de convertirse en portador crónico (toda la vida). Por eso al vacunar precozmente de hepatitis B evitamos portadores.

¿Es efectiva la vacuna frente a la hepatitis B? ¿A que edad se debe poner?

Actualmente se dispone de vacunas eficaces y bien toleradas con una protección del 95% cuando se ha vacunado correctamente. La vacuna puede administrarse tanto en el momento del nacimiento, como en los primeros meses de la vida, como durante la adolescencia, su pediatra le indicará el momento más apropiado.

¿La vacuna de la hepatitis B puede causar esclerosis múltiple (EM) o síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)?

No. La EM es un trastorno del sistema inmune de origen desconocido, en el cual los anticuerpos de la persona atacan la mielina (capa protectora de los nervios) del propio cuerpo. Estudios realizados por la OMS y diferentes comités han concluido que la vacuna de la hepatitis B no causa EM u otras enfermedades neurológicas.

Desde 1991 se está vacunando a los bebés de hepatitis B y desde entonces en vez de aumentar el SMSL se ha producido una importante disminución. Diferentes estudios realizados han concluido que no existe ninguna asociación.

Hepatitis A

La hepatitis A es una enfermedad vírica del hígado. Este virus se encuentra en las heces de personas infectadas y se transmite a través del contacto personal o al comer alimentos o beber agua contaminados con el virus. La gravedad de la enfermedad aumenta con la edad.

¿La vacuna de hepatitis A es segura?

Es una vacuna inactivada con nulo potencial infeccioso y su perfil de seguridad es elevado. Produce protección al 100% de los vacunados correctamente y su eficacia se prolonga durante por lo menos 10 años.

¿Quiénes deben vacunarse contra la hepatitis A?

En nuestro país no se han establecido de forma precisa las indicaciones, pero hay grupos de riesgo en la edad pediátrica donde la vacunación está indicada (viajar a zonas de endemia elevada, contactos familiares, brotes epidémicos en colectividades: escuelas, guarderías, campamentos). Hay grupos de riesgo intermedio (drogadictos, hemofílicos, asistentes a guarderías, residentes en instituciones cerradas y también en niños con enfermedad de base, como hepatopatías crónicas).

Enfermedad neumocócica

Es una causa principal de la meningitis bacteriana en niños menores de 5 años. También puede causar infecciones pulmonares graves (pneumonía) e infecciones de la sangre (bacteriemia), sinusitis e infecciones del oído. La enfermedad se transmite de persona a persona por las secreciones respiratorias. La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en nuestro medio oscila entre 59,9-166 casos/100.000 niños menores de 2 años.

¿Existe una vacuna neumocócica para niños?

Antes del año 2000 había una vacuna polisacárida que no era eficaz en niños menores de 2 años. A partir de entonces, existe una nueva vacuna conjugada que se puede aplicar a niños menores de 2 años y abarca 7 serotipos del neumococo (contiene serotipos causantes del 86% de los episodios de bacteriemia, 83% de los que producen meningitis y 65% de los que producen otitis en niños menores de 6 años)

¿A que niños hay que poner la vacuna del neumococo?

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo, a efectos de prescripción y dispensación para su financiación por el Sistema Nacional de Salud, restringe el uso de la vacuna a niños de 2 meses a 2 años que pertenezcan a grupos o situaciones de riesgo: niños inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complica-

ciones debido a enfermedades crónicas; niños inmunocomprometidos con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a ausencia del bazo, enfermedad de Hodgkin, leucemia, insuficiencia renal entre otras; niños con infección por HIV, sintomáticos o asintomáticos. También aquellas situaciones que determinen las autoridades sanitarias.

En otros países, como Estados Unidos, sí está incluida en el calendario vacunal y las recomendaciones de vacunación son: todos los niños menores de 2 años; los niños de 2 a 5 años con alguna de las enfermedades que predisponen a infecciones por el neumococo. Con algunas reservas, aconsejan valorar la vacunación en niños sanos de 2 a 5 años, en especial aquellos mayores de 3 años y los que acuden a guardería.

¿Si la vacuna es eficaz por qué no está incluida en el calendario vacunal?

Hay varias razones: Es una vacuna de reciente aparición en España y se autorizó su uso en 2001. Es cara. En estos momentos, en nuestro país no hay una situación de epidemia. Actualmente, hay estudios avanzados con vacunas que incluyen 9, 11 ó 13 de esos serotipos de neumococo, que podrían sustituir a la vacuna actual, aunque aún no están comercializadas. Además añade un pinchazo más en las visitas a los 2, 4 y 6 meses y un recuerdo entre los 12-24 meses. En 2003 la AEP ha recomendado la vacunación a todos los niños menores de 2 años; asimismo a los niños mayores de esta edad en los que concurren factores de riesgo para la enfermedad invasora neumocócica.

Varicela

La varicela es una enfermedad muy contagiosa que causa erupciones y fiebre. Se transmite mediante la tos y estornudos y el contacto directo con la secreción de la erupción cutánea. Puede ocasionar graves complicaciones como meningitis, pulmonía y raramente una infección bacteriana que «ataca la piel» y hasta la muerte. La varicela es más grave en adultos y personas con sistema inmunitario deprimido. Si una mujer se contagia durante el embarazo, puede causar defectos congénitos y la muerte del bebé.

Una vez padecida, el niño no volverá a tenerla, aunque el virus permanece latente en el sistema nervioso y si se reactiva producirá una erupción cutánea localizada llamada herpes zoster (dolorosa enfermedad de los nervios y de la piel)

La varicela parece que no es una enfermedad muy grave. Entonces ¿por qué vacunar?

Al vacunar contra la enfermedad en la infancia, ayudaremos a reducir la incidencia de la enfermedad y las complicaciones relacionadas. Disminuye por tanto la morbilidad y mortalidad y reduce los costes socio sanitarios que conlleva la enfermedad.

¿Cuánto dura la inmunidad de la vacuna contra la varicela?

La efectividad de la vacunación contra la varicela es del 75-95% frente a cualquier forma de infección y del 95-99% frente a las formas complicadas. Los datos conocidos indican que la protección debe durar al menos 20 años. La experiencia con otras vacunas de virus vivos (triple vírica) han mostrado que puede durar toda la vida. Actualmente se están realizando estudios para determinar cuánto dura la protección y si se precisan dosis de refuerzo en el futuro.

¿Cuáles son las indicaciones de la vacuna de la varicela en España?

En el momento actual su prescripción es de diagnóstico hospitalario. Está indicada la vacunación en adolescentes y adultos (≥ 13 años) sanos seronegativos para el VVZ y en los pacientes susceptibles de riesgo:

- Leucemia aguda.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Trasplante programado de órgano.
- Enfermedades pulmonares crónicas, cardiovasculares, enfermedad cutánea diseminada, mucoviscidosis, niños tratados con salicilatos.

Así como en sus contactos próximos sanos seronegativos (incluyendo el personal sanitario).

En otros países, como EE.UU., Canadá, etcétera, está indicado su uso en niños sanos. La AEP viene insistiendo, desde 1999, en la conveniencia de aplicarla al niño sano, debido a la elevada incidencia de la enfermedad y al coste social y económico.

Hay países donde está indicada la vacuna de la varicela ¿Cuál es la edad más adecuada?

Durante el segundo año de vida. La inmunidad aparece a las 2-3 semanas de la vacunación. Antes de los 12 meses de vida, la presencia de anticuerpos maternos puede disminuir la respuesta inmune específica de la vacuna.

La gripe

Es una enfermedad vírica contagiosa que puede causar la aparición súbita de fiebre, escalofríos, dolor muscular, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza y puede conducir a una pulmonía grave. La gripe se transmite mediante estornudos, tos y el contacto directo con la persona infectada. Los niños, ancianos, y miembros de la familia que padecen ciertas enfermedades crónicas como diabetes o asma son propensos a complicaciones graves como pulmonía, deshidratación, meningitis y la muerte.

¿A quién está indicado vacunar de la gripe?

Hasta ahora la vacunación se indicaba a personas con riesgo de complicaciones. Dado que los niños presentan las tasas de ataque más altas en periodos epidémicos y que los menores de 5 años requieren con frecuencia hospitalización, algunas sociedades científicas (CDC, AAP) han recomendado la vacunación anual en niños sanos. Así se reduce la morbilidad en niños, la transmisión del virus a las personas del entorno y la mortalidad en la población de riesgo. Actualmente están en avanzado estado de investigación pediátrica las vacunas de virus atenuados adaptados al frío y de administración en aerosol intranasal.

3. Calendario vacunal

¿Qué es el calendario vacunal?

Es una secuencia cronológica de vacunas que se administran sistemáticamente en un país o área geográfica, y cuya finalidad es obtener una inmunidad adecuada en la población frente a las enfermedades para las que se dispone de vacuna eficaz. Consultar el capítulo «Calendarios vacunales», para ver la pauta de administración de las diferentes vacunas.

¿Por qué hay distintos calendarios en España?

A partir de 1981 debido a la descentralización sanitaria por las transferencias a las Comunidades Autónomas, se produjeron modificaciones y diferencias en los calendarios de las diferentes comunidades que no se justificaban desde un punto de vista sanitario, social, epidemiológico o económico. En los últimos años se ha producido una importante convergencia y actualización de las pautas vacunales siendo deseable un calendario unificado para todos los niños españoles.

¿Es posible llegar a tener un calendario Europeo único?

Distintas organizaciones están intentando armonizar la vigilancia epidemiológica y llegar a un calendario vacunal unificado para la Unión Europea

4. Vacunación en situaciones especiales

—**Prematuros.** Los niños prematuros son más sensibles a las infecciones, por ello precisan las mismas vacunaciones que los niños nacidos a término. Los niños de muy bajo peso pueden tener una baja respuesta inmune a la hepatitis B y debe valorarlo el pediatra y quizás valorar la respuesta de anticuerpos, retrasar la dosis o añadir una dosis extra.

—**Alérgicos al huevo:** al plantearse vacunaciones con vacuna SRP o contra la gripe, deben comentarse con el pediatra.

—**Niños con convulsiones o epilepsia:** pueden vacunarse cuando estén estables. Los niños que tienen convulsiones febriles, deben recibir paracetamol antes y después de la inmunización para reducir la posibilidad de fiebre. Recordar que la fiebre tras la vacuna triple vírica puede aparecer entre 5-12 días tras la vacunación.

—**Inmunodeficientes, trasplantes de médula ósea:** debe hablarse con el pediatra.

—**Transfusión o tratamiento con inmunoglobulinas:** no deben recibir la vacuna triple vírica ni la de la polio oral hasta 3 meses tras la transfusión o los períodos de tiempo establecidos para los distintos preparados y dosis de inmunoglobulinas (ver capítulo referente a Intervalos).

—**Enfermedades crónicas:** Deben vacunarse de forma prioritaria, ya que tienen más riesgo de complicaciones por las enfermedades. Hay que tener cuidado en situaciones donde la enfermedad del niño o su tratamiento puede disminuir la inmunidad.

5. Seguridad de las vacunas

¿Son seguras las vacunas?

Las vacunas se dan a personas que no están enfermas para mantenerlas saludables, por lo tanto, están hechas para que sean seguras y de la mejor calidad y están sujetas a las normas de seguridad más estrictas. Continuamente se mejora su seguridad y eficacia gracias a las investigaciones médicas y a los controles de los Organismos de Salud Pública. Existen unos criterios científicos para aprobar las vacunas nuevas y para vigilar los efectos secundarios

¿Cómo se aprueban las vacunas?

Además de cumplir los criterios científicos, el proceso de aprobación de un producto biológico debe pasar muchos ensayos clínicos con voluntarios en tres etapas que duran años. El objetivo es verificar que la vacuna sea eficaz en la prevención de la enfermedad en particular, sopesando los riesgos frente a los beneficios.

Tras aprobar el producto se continúa vigilando la seguridad y eficacia de la vacuna, inspeccionando el proceso de fabricación y vigilando la posible aparición de efectos secundarios

¿Hay ciertos lotes de una vacuna que se asocian con más efectos secundarios que otros lotes?

Debido al sistema de vigilancia, no se ha encontrado ningún lote de vacuna que sea inseguro. Los lotes más grandes (un millón de dosis) tienen mayores probabilidad

des de recibir más informes de efectos secundarios que los lotes pequeños (de 10.000 dosis) pero eso no significa que el lote sea inseguro

¿Cuales son los efectos adversos habituales de las vacunas y qué hacer?

—**DTPa.** Febrícula, irritabilidad, enrojecimiento, inflamación y dolorimiento en el lugar de inyección.

—**VPO.** No son muy frecuentes: diarrea, dolor de cabeza, dolor muscular

—**SRP.** Puede ocurrir 5-12 días tras la vacunación y dura menos de 48 horas: Fiebre baja, exantema tenue, resfriado, tos, rinitis, dolores articulares, ojos irritados y tumefacción de las glándulas faciales hasta 3 semanas después

—**Hib.** Poco frecuentes: febrícula, enrojecimiento, inflamación y dolorimiento en el lugar de inyección

—**Hepatitis B.** Poco frecuentes: febrícula, náuseas, malestar, dolor articular, enrojecimiento, inflamación y dolorimiento en el lugar de inyección

El tratamiento de estos efectos consistirá en dar líquidos, no abrigar en exceso y ofrecer medicinas para el dolor y la fiebre que indicará el pediatra.

¿Pueden las vacunas causar enfermedades crónicas como el asma, la diabetes, la enfermedad de Crohn y el cáncer?

Las vacunas se vienen utilizando desde décadas y ninguna investigación hasta la fecha ha demostrado que las vacunas causen enfermedades crónicas. Es especialmente importante que los niños con asma sean inmunizados como los demás, ya que si se contagian de una enfermedad, por ejemplo tos ferina, pueden empeorar un ataque de asma.

Todas las vacunas tienen algún riesgo, cuando los profesionales médicos y de salud pública recomiendan las vacunas deben encontrar un equilibrio entre las pruebas científicas de los beneficios, los costos y los riesgos. Este equilibrio cambia a medida que se controlan o erradican enfermedades. Por ejemplo, gracias a la vacuna de la viruela, esta enfermedad ha sido «erradicada del mundo». Por lo tanto, el riesgo de efectos secundarios de la vacuna ahora supera el riesgo de contraer viruela, y ya no se recomienda la vacunación en población general.

6. Comparación entre los riesgos de la enfermedad y de la vacuna

Las vacunas representan mucho menor riesgo que las enfermedades que previenen (Tabla 1). Aunque en nuestro país muchas enfermedades peligrosas están bajo control, debemos seguir vacunando para estar protegidos, ya que a través de la inmigración podrían llegar fácilmente desde otros países.

Tabla 1. Comparación riesgos de la enfermedad y vacuna (Datos de EE.UU.)

Riesgo de la enfermedad y complicaciones graves	Riesgo de reacciones graves debido a las vacunas
Difteria <ul style="list-style-type: none"> • Antes de vacuna: 200.000 casos y 15.000 muertes /año • Muerte: 1 de cada 10 	Vacuna DTPa (componente antidiftérico) No se conoce
Tétanos <ul style="list-style-type: none"> • Antes de vacuna: 600 casos y 180 muertes /año • Muerte: 1 de cada 3 	Vacuna DTPa (componente antitétánico) <ul style="list-style-type: none"> • Inflamación nervios (neuritis): 1 /100.000 • Reacción alérgica grave: 1/1 millón
Tos ferina <ul style="list-style-type: none"> • Antes de vacuna: 200.000 casos y 8.000 muertes /año • Neumonía: 1 de cada 8 • Convulsiones: 1 de cada 100 • Inflamación cerebral: 4 de cada 1.000 • Muerte: 1 de cada 500 	Vacuna DTPa (componente anti-tos ferina) <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre > 40,5°C: 1/3.000 dosis • Llanto prolongado > de 3 horas. 1/ 2.000 dosis • Convulsiones: 1/14.000 dosis
Polio <ul style="list-style-type: none"> • Antes de vacuna: 38.000 casos /año, incluidos 21.000 casos con parálisis • Parálisis permanente: 1 de cada 100 • Muerte: 1 de cada 20 niños y 1 de cada 4 adultos 	Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) No se conoce Vacuna antipoliomielítica oral (VPO) Parálisis: 1/ 2,5 millones de vacunas
Sarampión <ul style="list-style-type: none"> • Antes de vacuna: 400.000 casos/año • Pulmonía: 1 de cada 20 • Encefalitis: (inflamación cerebro) 1 de cada 1.000 • Trombocitopenia: (sangrado por disminución temporal de plaquetas) 1 de cada 6.000 • Muerte: 1-3 de cada 1.000 	Vacuna triple vírica (SRP) Trombocitopenia: < de 1 /30.000 SRP (componente contra sarampión) <ul style="list-style-type: none"> • Reacción alérgica grave: < de 1/3.000.000 • Encefalitis: 1/1millón
Paperas <ul style="list-style-type: none"> • Antes de vacuna: 200.000 casos/año • Encefalitis: 2 de cada 100.000 • Inflamación testicular: 1 de cada 5 adultos • Sordera: 1 de cada 20.000 • Muerte: 1 de cada 3.000-10.000 	SRPc (omponente contra paperas) <ul style="list-style-type: none"> • Reacción alérgica grave: < de 1/3.000.000 • Encefalitis leve: 1/3 millones
Rubéola <ul style="list-style-type: none"> • Epidemia 1964-65 = 12,5 millones de casos, incluidas 2.100 muertes infantiles, 11.250 fetales y 20.000 recién nacidos con síndrome de rubéola congénita • Artritis (temporal): 7 de cada 10 mujeres • Trombocitopenia: 1 de cada 3.000 • S. de rubéola congénita: 1 de cada 4 lactantes si la madre la adquirió en el 1.º trimestre 	SRP (componente contra rubéola) <ul style="list-style-type: none"> • Artritis (temporal): 1 de cada 4 mujeres adolescentes o adultas • Reacción alérgica grave: < de 1/3.000.000
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <ul style="list-style-type: none"> • Antes de vacuna: 1/200 niños menores de 5 años contraía una meningitis o enfermedad invasiva por Hib • Daño neurológico: hasta 45/100 niños con infección invasiva por Hib • Muerte: 1/20 niños con infección invasora por Hib • Principal causa de meningitis bacteriana en lactantes 	Vacuna contra Hib No se conoce

Tabla 1. (Continuación)

Riesgo de la enfermedad y complicaciones graves	Riesgo de reacciones graves debido a las vacunas
Hepatitis B <ul style="list-style-type: none"> • Infección anual: 200.000-300.000 personas • 9/10 bebés infectados al nacer se convertirán en portadores y 1/4 de estos morirán de insuficiencia hepática • 15.000 hospitalizaciones /año • Muertes: 5.900 	Vacuna contra hepatitis B Reacción alérgica grave: 2/100.000-600.000 dosis
Hepatitis A <ul style="list-style-type: none"> • 125.000-200.000 casos/año. Del 10-15% casos enfermedad recurrente con duración de 6 meses • Muertes: 70-100 /año 	Vacuna contra hepatitis A No se conoce
Enfermedad neumocócica Responsable al año de aproximadamente: <ul style="list-style-type: none"> • 3.000 casos de meningitis • 50.000 casos de infección de la sangre • 500.000 casos de pulmonía • 40.000 muertes (niños y ancianos) 	Vacuna conjugada heptavalente (VNC7) No se conoce
Varicela <ul style="list-style-type: none"> • Antes de vacuna: 3-4 millones /año. 10.000 hospitalizados por complicaciones • Enfermedad más grave y más complicaciones en adolescentes, adultos e inmunocomprometidos • Complicaciones: infecciones cutáneas, cicatrices, pulmonía, inflamación del cerebro, reactivación posterior del virus (H. zoster) • Hospitalización: 3 de cada 1.000 casos • Muertes: 50-100/ año • Convulsiones por fiebre: < 1/1.000 vacunados 	Vacuna contra varicela Pulmonía: muy rara

7. Contraindicaciones de las vacunas y falsas razones para no vacunar

Dada la eficacia y seguridad de las vacunas actuales son muy pocas las **contraindicaciones**:

- Reacción anafiláctica a dosis previas.
- Reacción anafiláctica previa a alguno de los componentes de la vacuna.
- Enfermedad aguda, moderada o grave con o sin fiebre.

Es muy importante evitar **las falsas razones** para no vacunar:

- Enfermedades agudas leves con febrícula o enfermedades diarreicas leves en un niño sano.
- Fase de convalecencia de una enfermedad.
- Tratamiento con antibióticos, o con corticoides (inhalados o tópicos a dosis bajas).
- Reacción a una dosis previa de DTPa o DTPe que consistió en dolorimiento, enrojecimiento e inflamación en el lugar de inyección o fiebre < de 40,5°C.

- Prematuridad. Se iniciará a la edad cronológica.
- Condición neurológica estable como síndrome de Down o parálisis cerebral.
- Asma, eczema atópico, fiebre de heno.
- Embarazo de la madre o de otros contactos domésticos.
- Exposición reciente a una enfermedad infecciosa.
- Lactancia materna.
- Ictericia tras el nacimiento.
- Operación reciente o inminente.
- Historia de alergias inespecíficas o parientes con alergias.
- Alergia a penicilina o cualquier antibiótico, excepto reacción anafiláctica a la neomicina o estreptomina (muy rara).
- Antecedentes familiares de convulsiones en niños que se van a vacunar de tos ferina o sarampión.
- Antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita en niños que se van a vacunar con DTP.
- Desnutrición.

8. ¿Qué deben hacer los padres cuando llevan sus hijos a vacunar?

1. Llevar siempre la cartilla de vacunación para saber el estado vacunal y registrar las nuevas vacunas administradas.

2. Informar al médico y enfermera sobre la situación y problemas del niño:

- Si el niño no se encuentra bien y porqué.
- Si previamente tuvo una reacción grave a alguna vacuna.
- Si tiene alguna alergia grave.
- Si ha recibido alguna vacuna en el último mes (tuberculosis, vacunas de virus vivos como la triple vírica, VPO), inmunoglobulinas o transfusión de sangre en los últimos tres meses, ya que, los anticuerpos de la sangre podría dañar vacunas atenuadas como el sarampión.
- Si tiene una enfermedad con afectación de la inmunidad (leucemia, cáncer, SIDA); si recibe algún tratamiento que deprima la inmunidad (corticoides, radioterapia o quimioterapia).
- Si vive con alguien que tiene una enfermedad con inmunidad deprimida o que recibe tratamiento con inmunosupresores.
- Si vive con alguien que no está inmunizado (para VPO).

El empleo de cuestionarios diseñados al efecto, puede facilitar la recogida de esta información (ver capítulo de Seguridad, precauciones y contraindicaciones de las vacunas)

3. Esperar en el Centro unos minutos tras la vacunación por si aparece alguna reacción secundaria.

Bibliografía

- Australia Program. Understanding Childhood Immunization. Commonwealth of Australia. Department of Health and Aged Care Publications 2000
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. «Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003». An Esp Pediatr 2003; 58:257-262
- Comité Asesor de Vacunas (1998-2001) de la AEP. Manual de Vacunas en Pediatría. 2.ª Edición Española. Litofinter, Industria gráfica 2001
- Global Programme for Vaccines ad Immunization. Organización Mundial de la Salud
- National Immunization Program (CDC). Guide to Childhood Immunization. Public Health. Seattle & King Country. Informes sobre vacunas infantiles Healthy People. Healthy Communities. 3.ª edición, 2001

Recursos en Internet

- <http://www.metrokc.gov/health/immunization/plaintalk2002.pdf>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/Parents-Guide/default.htm#pguide>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/6mishome.htm>
- <http://www.chop.edu/consumer/jsp/microsite/microsite.jsp?id=75918>
- <http://www.immunizationinfo.org/healthProfessionals/resourceKit.cfm>
- <http://www.idinchildren.com/monograph/CMEframeset.asp?article=0301/splash.asp>
- http://www.cispimmunize.org/fam/fam_main.html
- <http://www.immunisation.nhs.uk/pdf/GCI%20Spanish.pdf>
- http://www.acsh.org/publications/booklets/vaccines_bk2003.pdf

Ensayos clínicos con vacunas en Pediatría

Josep Marès Bermúdez

Introducción

Paralelamente al incremento general de la investigación biomédica en nuestro país, la actividad investigadora en vacunas pediátricas en España ha presentado un notable auge en los últimos años, y en concreto la realización de ensayos clínicos. Si bien existe algún estudio publicado antes de 1990, es en el último decenio del siglo XX, cuando se realizan en nuestro país los primeros ensayos clínicos con vacunas en población pediátrica. Los primeros ensayos aleatorizados y a doble ciego, realizados en ámbito hospitalario en el País Vasco, incluyeron a lactantes que recibieron vacunas DTPe o DTPa con o sin vacunas frente a HB y Hib, y estudios de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna frente a HA. Un equipo de pediatras de la Comunidad Valenciana realizó el primer ensayo clínico en atención primaria, evaluando la reducción de la reactogenicidad de la DTPe con la administración profiláctica de ibuprofeno. A partir de 1998 la pediatría de atención primaria se incorpora definitivamente a este tipo de investigaciones, con la participación de forma progresiva de equipos de investigadores de Andalucía, Cataluña, Madrid, País Vasco y Valencia. Desde entonces se han completado ya varios ensayos clínicos multicéntricos, realizados entre pediatras de distintas comunidades autónomas, con vacunas DTPe o DTPa combinadas con Hib, con vacuna hexavalente DTPa-VPI-VHB/Hib, con vacuna hexavalente administrada simultáneamente con MCC, con vacunas combinadas de hepatitis A+B, con vacuna neumocócica conjugada heptavalente, con vacunas antigripales a base de virus vivos atenuados adaptados al frío y de administración intranasal, y otros estudios están aún en fase de realización.

Es evidente que la investigación con ensayos clínicos, tanto en pediatría de atención primaria como hospitalaria, es ya una realidad en nuestro país. El objetivo de este capítulo es analizar los principios básicos para la investigación con ensayos clínicos, las dificultades para la realización de estos ensayos clínicos con vacunas en Pediatría, y las actitudes adoptadas para superarlas, con el fin de animar a nuevos investigadores a dar sus primeros pasos en este tipo de estudios.

Principios básicos para la realización de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos que implican la participación de seres humanos, están sujetos a una normativa internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de este tipo de estudios, denominada Buena Práctica Clínica (BPC). El cumplimiento de esta norma asegura la protección de los derechos, la seguridad, y el bienestar de los individuos participantes, y garantiza la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico. Existe una guía de la «International Conference on Harmonization» (ICH) para la Buena Práctica Clínica, que contiene todas estas recomendaciones y que se ha desarrollado considerando las actuales normas de buena práctica clínica de la Unión Europea, Japón, Estados Unidos, Australia, Canadá, países nórdicos y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El cumplimiento de las normas de la BPC garantiza a su vez la adecuación de la investigación a los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, que rigen la realización de las investigaciones biomédicas en seres humanos y cuyo escrupuloso cumplimiento permite que dichos estudios sean aceptados por las autoridades de la mayoría de países. Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse las inconveniencias y los riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para el sujeto individual y para la sociedad: sólo será iniciado y continuado si los beneficios previstos justifican los riesgos. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

Finalmente el ensayo clínico debe estar aprobado por la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad, en base al cumplimiento de las normativas legales que en España están reguladas por el Real Decreto 561/1993. Recientemente, existe un nuevo proyecto de Real Decreto de regulación de ensayos clínicos con medicamentos de enero 2003 y disponible en <http://www.farmacovigilancia.com/pdf/Proyecto%20RD%20EECC.%20Borrador%201.pdf>

Participantes y elementos de un ensayo clínico

Un ensayo o un estudio clínico hace referencia a cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos o farmacológicos de un producto en investigación, a identificar cualquier reacción adversa, o a estudiar su farmacodinámica, con el objeto de determinar su seguridad o su eficacia. Los participantes y los elementos de un ensayo clínico están definidos en la guía de la BPC, y en este apartado se comentan los más básicos o relevantes:

- Promotor:** individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, la dirección, y la financiación de un ensayo clínico. Es quien generalmente propone la realización de un ensayo, y que en

- el caso de las vacunas pediátricas suele ser un laboratorio de la industria farmacéutica.
- Protocolo:** documento que describe los objetivos, el diseño, la metodología y la estrategia de análisis para realizar el ensayo clínico. Antes de ser remitido a las autoridades para su aprobación, tiene que ser aprobado por el Comité Ético Independiente (CEI), que tutela al investigador y al centro dónde se va a desarrollar el estudio.
 - Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC):** comité independiente constituido por profesionales científicos y miembros no científicos, y que tiene la función de velar para que el protocolo cumpla todos los requisitos éticos y que exista una justificación para realizar el estudio. Cada centro investigador debe estar adscrito a uno de estos comités.
 - Investigador:** es el responsable de la realización del ensayo clínico en el lugar del estudio. Si se trata de un equipo, existirá un investigador principal e investigadores colaboradores. El investigador debe estar cualificado por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo.
 - Contrato:** documento escrito y firmado por las partes implicadas en la investigación (promotor, investigador principal, dirección el centro...) que establece todos sus cometidos y obligaciones. Ya que la realización de ensayos clínicos es, generalmente, una actividad remunerada, las cuestiones financieras que se deriven deben quedar reflejadas en el contrato.
 - Manual del investigador:** es una recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes para el estudio. Pretende suministrar a los investigadores toda la información necesaria para el correcto desarrollo del ensayo clínico.
 - Producto en investigación:** presentación farmacéutica de un ingrediente activo o placebo, probada o utilizada en un ensayo clínico, incluyendo un producto con una autorización comercial cuando es usado o presentado de una forma diferente a la autorizada, o es usado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional acerca de un uso aprobado.
 - Monitor:** es una persona designada por el promotor para asegurar que los investigadores realicen el ensayo clínico según las normas del protocolo. Tiene acceso a las historias clínicas, está en contacto con el investigador para resolver cualquier incidencia y controla la correcta transcripción de la información al cuaderno de recogida de datos.
 - Cuaderno de recogida de datos (CRD):** documento que reúne toda la información requerida en el protocolo sobre cada sujeto del ensayo clínico. Debe ser cumplimentado por los investigadores siguiendo las normas del promotor. Una vez finalizado el estudio, permanecerá bajo custodia del investigador principal durante 15 años.
 - Consentimiento informado:** es el proceso por el cual un sujeto da su conformidad voluntaria a participar en un ensayo clínico después de haber sido in-

formado de todos los aspectos relevantes necesarios para tomar una decisión. Antes de incluir a alguien en un ensayo clínico es imprescindible que el sujeto, si es mayor de edad, o los padres o tutores legales, en caso de menores, firmen y fechen de su puño y letra el documento de consentimiento informado conjuntamente con el médico investigador. En caso de menores con edades comprendidas entre 12 y 18 años, deben dar el consentimiento y firmar el documento tanto los padres o tutores legales como el propio adolescente. Con este documento, el sujeto, cuando es capaz de comprender, y sus padres, manifiestan que han entendido y leído la información del estudio, han podido hacer preguntas para aclarar sus dudas y, libremente, dan su consentimiento para participar en él. En el caso de menores de edad debe ser enviada al Ministerio Fiscal una fotocopia del documento de consentimiento informado, firmado y fechado por los padres o tutores legales.

Terminología de los ensayos clínicos

Ensayo controlado: es el ensayo clínico en el que se comparan dos actuaciones terapéuticas. Una de ellas ya es conocida, los pacientes que la reciben constituyen el grupo control, y con ello se comparan la eficacia, la seguridad o los costes del tratamiento a probar. Uno de los problemas más difíciles que se suscitan al planificar un ensayo clínico en fase III es la elección del tratamiento del grupo control. Es decir, con qué comparar la nueva vacuna o la nueva actuación terapéutica.

Siempre que éticamente sea posible, la comparación debería ser hecha frente a placebo. De esta forma se puede llegar a conocer qué parte del efecto terapéutico corresponde realmente al fármaco en estudio. Sin embargo la utilización de placebo en el grupo control debe estar bien justificada y sometida a unas reglas muy estrictas. Así, por ejemplo, no puede utilizarse un grupo control tratado con placebo cuando ya exista un tratamiento conocido que es eficaz y que sobre todo si se prescinde de él puede producirse un perjuicio para el paciente. En esta circunstancia lo que se debe estudiar es si el fármaco experimental aporta alguna mejoría en relación con el tratamiento habitual ya conocido. Es necesario cuando se utiliza un placebo en el grupo control, y el ensayo clínico implica una muestra elevada, o un tiempo de estudio prolongado, que se deje abierta, en el protocolo, la posibilidad de llevar a cabo análisis intermedios de comparación de eficacia con el grupo tratado con el fármaco activo. No es infrecuente que cuando se hacen este tipo de análisis pueda demostrarse una diferencia de eficacia o de seguridad suficientemente concluyente y no sea ético continuar el estudio tratando a un grupo de pacientes con placebo.

Ensayo aleatorizado: es el ensayo clínico controlado en el que cada paciente que se incluye se asigna a uno u otro grupo de tratamiento siguiendo técnicas ya establecidas de distribución al azar. Las técnicas de aleatorización tienen como objetivo fundamental el distribuir de forma equilibrada entre los dos grupos los posibles factores de error que pudieran falsear el resultado final. Es absolutamente necesario que

el investigador desconozca la forma de hacer la aleatorización, que ésta sea impredecible y que esté basada en técnicas matemáticas conocidas, como puede ser la aplicación de tablas de números aleatorios.

Ensayo paralelo: es el diseño más clásico de los ensayos en fase III. En él cada grupo de pacientes recibe uno de los tratamientos, el de control o el experimental, y se desarrolla coincidiendo con el tiempo, lo que los diferencia de los ensayos realizados con controles históricos.

Ensayo cruzado: es un tipo de estudio en el que cada paciente recibe de manera consecutiva cada uno de los tratamientos en estudio. Tiene la ventaja de que cada paciente actúa como control de sí mismo. Sin embargo su aplicación se ve limitada por muchos factores y así solamente se puede utilizar en algún tipo concreto de enfermedades como son las de evolución crónica y que permiten la inclusión de un período de lavado, sin tratamiento, entre ambas actuaciones terapéuticas.

Ensayos clínicos ciegos: pueden ser *simple ciego* en los que el paciente desconoce el tratamiento que recibe, *dobles ciego* cuando tanto el paciente como el investigador ignoran el tratamiento que se está empleando, y *triple ciego* cuando además no conoce los tratamientos la persona que realiza el análisis estadístico de los datos que se obtengan a lo largo del ensayo. La utilización de ensayos clínicos ciegos en fase III tiene como objeto tratar de eliminar los numerosos factores de sesgo, que tanto por parte del enfermo como por parte del investigador, del fármaco y de otros factores ambientales pueden influir sobre los resultados finales del estudio.

Algunas consideraciones sobre los ensayos clínicos en fase III

Los ensayos clínicos en fase III tienen como objetivos fundamentales evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en fase II, que sea representativa de la población general a la que irá destinada la intervención terapéutica. Los ensayos en fase III deben ser preferentemente controlados y aleatorizados. Los ensayos clínicos en fase III aleatorizados y controlados constituyen la piedra angular de la medicina basada en la evidencia (MBE).

Los ensayos en fase III deben tener un carácter de controlados y aleatorizados. Esta característica diferencia muy bien la fase III de las otras fases (I y II) que se han realizado previamente. El concepto de comparación con otros tratamientos es fundamental. Hasta llegar a la fase III se sabe que el fármaco (en este caso la vacuna en investigación) puede presentar un buen balance beneficio/riesgo, pero no se conocen qué ventajas e inconvenientes representa en relación con otros productos más o menos ya establecidos. Aquí ya se trata de comparar y saber si realmente aporta algo interesante. Los problemas que suscita esta comparación son muy importantes: con

quien se compara, qué es lo que hay que contrastar, qué se va a entender por ventaja o inconveniente sustancial, etcétera.

El ensayo clínico debe realizarse intentando reproducir las condiciones de uso habituales, lo cual es muy difícil de cumplir por mucho que se intente. La situación en que se encuentra un paciente incluido en un ensayo clínico difiere bastante de las circunstancias normales y corrientes en las que se trata a un paciente habitualmente. La cantidad de controles y la calidad de los mismos siempre es mucho mayor que la que se realiza en circunstancias normales. Sin embargo, nunca conviene perder de vista que el ensayo en fase III es el último estudio que se realiza antes ya de la comercialización del fármaco, y que por lo tanto la aproximación a las circunstancias habituales debe ser lo más cercana posible y de hecho, puede conseguirse en muchos aspectos.

Dificultades en la realización de ensayos clínicos

Al aumentar la complejidad de los ensayos clínicos a realizar con vacunas, tanto en ámbito hospitalario como especialmente en atención primaria, se han generado una serie de dificultades que cabe analizar y superar para desarrollar con éxito estas investigaciones. La necesidad de practicar extracciones de sangre a los sujetos participantes, de incorporar más investigadores para reclutar un mayor número de sujetos, y de conseguir el consentimiento informado de los padres al plantearles estudios cada vez más complejos, son, los aspectos más problemáticos.

Estudios de inmunogenicidad

Para realizar ensayos clínicos que analicen la inmunogenicidad de las vacunas, además de su reactividad, es necesario practicar extracciones de sangre a lactantes de corta edad, debe realizarse en coordinación con las visitas programadas en el protocolo del estudio, y precisa la colaboración de enfermeras experimentadas en extracciones de sangre en estos niños. Además, la extracción conviene realizarla en el centro donde se desarrolla el estudio, evitando desplazamientos a la familia y al paciente, permitiendo la coordinación de la visita, la extracción y la vacunación, y facilitando el posterior tratamiento de las muestras. Es necesario procesar las muestras, centrifugarlas, obtener suero, congelarlo a -20°C y mantenerlo en estas condiciones en el centro hasta que posteriormente se envíen mediante mensajería especializada en transporte refrigerado a un laboratorio central donde se realicen las determinaciones. Todo es posible gracias al esfuerzo y la voluntad de los investigadores principales y colaboradores, a la implicación de las enfermeras del propio centro o, en algunos casos de ámbito hospitalario desplazadas expresamente a los centros de atención primaria para realizar las extracciones, al soporte de investigadores de ámbito hospitalario y, sin duda, gracias a la infraestructura facilitada por los laboratorios promotores en medios técnicos, suministro de material y coordinación de recursos.

Reclutamiento de participantes e investigadores

Para realizar ensayos clínicos con un número adecuado de sujetos son necesarios ciertos esfuerzos de reclutamiento de individuos participantes. Considerando que el desarrollo de un ensayo clínico implica un aumento del tiempo de dedicación por parte de los investigadores en cada visita, es necesaria la implicación de más pediatras en cada centro y de más centros. En este sentido no puede obviarse la responsabilidad que confiere a los equipos de investigadores el compromiso de participar en un ensayo clínico. Investigar requiere ser riguroso, ético, serio, y responsable. Deben cumplirse las normas de la BPC de la ICH, los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normativas legales.

En Cataluña existe la «Fundació Jordi Gol i Gurina», vinculada al Institut Català de la Salut, y dirigida a la promoción y tutela de la investigación en atención primaria. De esta fundación, pionera en España, depende la «Agència de Gestió d'Investigació Clínica en Atenció Primària» (AGICAP), que además de realizar cursos de formación y gestionar la investigación en general, ha desarrollado una red de investigadores acreditados, y cuya base de datos permite el contacto entre los laboratorios promotores y los investigadores para acceder a nuevos estudios.

La realización de estudios multicéntricos requiere un mayor esfuerzo de coordinación, función que implica a los investigadores pero en especial al promotor del estudio y a su red de monitores.

¿Cómo plantear la participación en un ensayo clínico?

Al aumentar la complejidad de los estudios, la necesidad de practicar varias extracciones de sangre u otras determinaciones analíticas, estudios con vacunas no comercializadas, estudios en fase II, III o IV, estudios de eficacia y coste-beneficio, que requieren un seguimiento próximo del paciente, visitas frecuentes al centro, práctica de exploraciones, cultivos de secreciones etcétera, es mayor también la dificultad para conseguir la aceptación del estudio por parte de los padres, de los tutores legales o incluso de los pacientes. Ya que la participación en un ensayo clínico sólo es posible, si una vez adecuadamente informados, los padres, tutores legales, o en función de la edad, el propio paciente, dan su consentimiento y cumplimentan, firman y fechan de su puño y letra el documento de consentimiento informado, cabe analizar a fondo todos los aspectos a tratar cuando se pretende reclutar a un sujeto para el estudio. Se debe dar una información razonable, que pueda ser entendida por los padres y por el individuo (en mayores de 12 años), y que les permita tomar una decisión con libertad. Por tanto, la información debe ser cierta, no debe manipular ni coaccionar al individuo o a sus padres, y además debe ser comprensible. Plantear esta cuestión requiere tiempo, habilidad personal y saber ofrecer una información adecuada y comprensible. Proponer un ensayo clínico a unos padres no es una tarea fá-

cil, precisa invertir un cierto de tiempo, que permita al médico explicar, y a la familia comprender, la información relativa al estudio. Es una situación inesperada para los padres y que además va a requerir que tomen una decisión con implicaciones para su hijo. Una explicación apresurada, de una información en ocasiones compleja, en un momento no esperado, va a condicionar probablemente una respuesta negativa, y por ello exige reflexionar qué estrategia seguir, y programar un tiempo adecuado para desarrollarla con el fin de conseguir su colaboración.

La habilidad personal del médico también va a condicionar un mejor o peor reclutamiento. La experiencia previa es, sin duda, importante, pero son premisas básicas la confianza y la empatía generada por la relación entre el médico y la familia. Por contra, si esa confianza implica que los padres o el sujeto se sientan excesivamente comprometidos, y por tanto menos libres, puede obtenerse un consentimiento no válido de acuerdo con los principios éticos.

La clave está en la información que se da a la familia. Debe ser adecuada, completa y comprensible, así como incluir una **justificación** del estudio, y un análisis de los **beneficios** y **riesgos** para el paciente.

Justificación del ensayo clínico

Los ensayos clínicos entrañan un cierto incremento de riesgo para el paciente y son molestos para el enfermo ya que tiene que verse sometido a controles clínicos y exploraciones que probablemente no serían necesarias en circunstancias normales. Por otro lado, exigen un trabajo importante, una dedicación de tiempo nada despreciable, son muy costosos y en resumen hacen necesaria la utilización de recursos que habitualmente no se emplearían. Por todo ello, no se puede realizar un ensayo clínico si no va a servir para responder a un interrogante que tenga una importancia consistente.

Un ensayo clínico está justificado si se pretende valorar una mayor eficacia de un producto respecto a otro o una mayor seguridad o un menor coste y si hay suficientes indicios de que ello puede ser demostrable. También puede estar justificado cuando se trata de estudiar un fármaco que representa una novedad terapéutica o que tiene mayor rapidez de acción o más sostenida, o presenta unas características de administración que pueden mejorar sensiblemente el cumplimiento del tratamiento.

Para poder convencer a los padres de la utilidad de un ensayo clínico, en primer lugar debe estar convencido el investigador. Conviene realizar con los padres un análisis comprensible de la utilidad y de la necesidad real de lo que se pretende estudiar. En función de cada vacuna y de cada ensayo clínico deberá diseñarse la información adecuada que justifique esa investigación. Poder reducir el número de inyecciones a administrar justifica el estudio de vacunas combinadas con más antígenos; vacunar simultáneamente de más enfermedades justifica comprobar la posibilidad de interferencia inmunológica; evaluar la eficacia de una nueva vacuna en un grupo de riesgo, etcétera, son argumentos válidos y convincentes.

Cabe reflexionar sobre el concepto de «información adecuada» en referencia explícita a la utilización de la terminología. Si se utiliza de entrada la pregunta: «¿Desearía que su hijo participara en un estudio de investigación clínica?», es probable que la respuesta sea una actitud de reserva o manifiestamente negativa. Es mucho mejor utilizar la expresión «le ofrecemos la posibilidad (o la oportunidad) de participar en un estudio en el que pretendemos comprobar...». Términos como ensayo clínico, investigación y experimentación, no deberían utilizarse, al menos inicialmente, ya que el concepto puede transmitirse igualmente con palabras como estudio, trabajo o análisis. El objetivo de este matiz terminológico no es manipular la información sino evitar la utilización de palabras que inicialmente puedan impactar al sujeto o a sus padres, y condicionar una actitud negativa antes de que estos hayan comprendido realmente de qué se trata lo que se les propone.

Ya que los ensayos clínicos necesariamente deben estar aprobados por la Agencia Española del Medicamento, el Ministerio de Sanidad y el Comité de Ética que tutela al centro participante, y el hecho de que estos estudios sean multicéntricos implicando a un gran número de pediatras y de centros, aportar esta información confiere al estudio importancia, seriedad y seguridad, lo que aumenta la confianza de los padres.

Conviene incluir en este apartado los posibles beneficios futuros para la población general que la realización de este estudio puede generar. Finalmente, debe quedar muy claro qué se va a realizar concretamente y qué se pretende comprobar.

Beneficios para el paciente

Es básico transmitir a los padres los beneficios que va a obtener su hijo por participar en el estudio: un mayor control médico de una vacunación ya establecida en los estudios de reactividad, la posibilidad de aumentar la cobertura vacunal de su hijo con vacunas no establecidas en el calendario de una comunidad concreta, la utilización de vacunas menos reactógenas, y sobre todo la confirmación de la adecuada respuesta inmunitaria a los componentes de las vacunas utilizadas en los estudios de inmunogenicidad, y por tanto la adecuada protección a las enfermedades que se pretende prevenir. Todo ello son aspectos claramente beneficiosos que los padres agradecen. Lógicamente, dependiendo de cada vacuna y de cada ensayo clínico los beneficios serán distintos y deberán analizarse con claridad con los padres.

Riesgos para el paciente

No puede obviarse una explicación clara y real de los riesgos que el paciente y los padres deben asumir por el hecho de participar en el estudio. Aquí vuelve a ser muy importante la utilización de la terminología adecuada. El concepto: «riesgos por participar en el estudio» puede expresarse igualmente como «inconvenientes de

participar en el estudio». El término «inconvenientes» en lugar de «riesgos» es aceptado mejor por los padres. Al comentar los inconvenientes del estudio debe hacerse referencia a los siguientes aspectos:

- Se precisarán un número de visitas al centro, lo que puede implicar algunas molestias y desplazamientos, pero también en contrapartida un mayor control médico y la posibilidad de colaborar en un estudio clínico.
- Se realizarán varias extracciones de sangre (u otros fluidos corporales según cada protocolo): una extracción es realmente una molestia pero en general no es un riesgo. En contrapartida permite obtener la información más valiosa para el propio paciente y para el estudio.
- Existe la posibilidad de reacciones adversas locales y generales atribuibles a las vacunas. Debe aportarse la información conocida sobre la reactogenicidad de la vacuna en estudio, siendo más comprensible para los padres si se realizan comparaciones con el riesgo inherente a la vacunación sistemática y de las vacunas en general. Lógicamente, en caso de vacunas menos experimentadas deberá realizarse una referencia clara a la información disponible en base a los ensayos clínicos previos.

¿Cuándo solicitar el consentimiento informado?

La estrategia a seguir para solicitar la firma de este documento depende de cada ensayo clínico y de la habilidad y la experiencia de cada investigador. Realmente, el hecho de firmar este documento no suele generar ningún problema si los padres, o en su caso los sujetos, han comprendido la información y han aceptado la participación en el estudio. Por tanto, es básica la entrevista y la estrategia para explicar el estudio de forma adecuada y comprensible con el fin de conseguir su aceptación. En una primera visita es importante no presionar a los padres para que tomen una decisión. Una vez explicados la justificación, los beneficios y los riesgos, suele ser útil pedirles su opinión, si consideran interesante el estudio, y si les gustaría que su hijo participara. Conviene manifestar abiertamente que no tienen ninguna obligación, que el estudio es totalmente voluntario y que se considerará adecuada y respetable su decisión, sea cual fuere. Debemos informarles que su hijo será atendido como siempre, independientemente de su participación en el estudio clínico. Finalmente conviene darles tiempo para decidirse, manifestarles que no deben tomar una postura precipitada, pueden pensarlo tranquilamente, y ofrecerles la posibilidad de consultar todas las dudas que tengan. Si los padres no se sienten forzados ni comprometidos, aceptan mejor la participación de sus hijos, se sienten libres para tomar la decisión y se atreven a preguntar y aclarar cuestiones del estudio cómodamente.

Las cuestiones que más comúnmente plantean los padres hacen referencia a los riesgos que para sus hijos puede representar la participación en el ensayo clínico, y es muy recomendable tener ya meditadas las respuestas para que estas sean adecuadas y comprensibles.

Futuro de los ensayos clínicos

La investigación con ensayos clínicos en Pediatría es una necesidad indiscutible. Son muchos los pediatras y los centros, hospitalarios y de atención primaria, públicos y privados, que se han ido incorporando a este tipo de estudios. Los laboratorios promotores consideran a la Pediatría en España como un ámbito adecuado para desarrollar ensayos clínicos. Existen cada vez proyectos más ambiciosos. La investigación está abierta a todos los pediatras que tengan inquietud y deseen comprometerse en esta tarea. No obstante, es una condición necesaria, que los equipos de investigadores, actuales y futuros, sean rigurosos, éticos, serios, y responsables para conseguir resultados exitosos que permitan consolidar con calidad la investigación en Pediatría en nuestro país.

Bibliografía

- ARÍSTEGUI J, DAL-RÉ R, DÍEZ-DELGADO J, MARÉS J, CASANOVAS JM, GARCÍA-CORBEIRA P, et al. «Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and Hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age». *Vaccine* 2003; 21: 3593-3600
- ARÍSTEGUI J, DAL-RÉ R, GARROTE E, GONZÁLEZ A, ARRATE JP, PÉREZ A. «Assessment of the immunogenicity and reactogenicity of a quadrivalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine administered in a single injection with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, to infants at 2, 4 and 6 months of age.» *Vaccine* 1998; 16: 1976-1981
- ARÍSTEGUI J, GARCÍA-CORBEIRA P, DE LA FLOR J et al. «Reactogenicity and safety of DTPa vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (Hib) in a single injections vs DTPw and Hib as separate injections as a booster vaccinations in 18-month-old children». *Clin Drug Invest* 2001; 21: 9-16
- ARÍSTEGUI J, MORALES JL, DAL-RÉ R, GONZÁLEZ A, GALLEGU MS, GARROTE E. «Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children 2 to 5 years old». *Infection* 1995; 23: 334-338
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki (enmendada). 48.ª Asamblea General. Somerset West. Sudáfrica. Octubre 1996.
- CONROY S, MCITYRE J, CHOONARA I, STEPHENSON T. «Drug trials in children: problems and the way forward». *Brith J Clin Pharmacol* 2000; 49: 93-97
- DÍEZ-DELGADO J, DAL-RÉ R, LLORENTE M et al. «Hepatitis B component does not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus and whole-cell *Bordetella pertussis* components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants». *Vaccine* 1997, 15: 1418-1422.
- DÍEZ-DOMINGO J, PLANELLAS MV, BALDÓ JM et al. «Ibuprofen prophylaxis for adverse reaction to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial». *Curr Ther Res Clin Exp* 1998; 59: 579-588

- Fundació Jordi Gol i Gurina. Agència de Gestió d'Investigació Clínica en Atenció Primària: www.fundaciojgol.org
- ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. SmithKline-Beecham Pharmaceuticals. Brookwood Medical Publications, United Kingdom 1996.
- KAUFFMAN RE. «Drugs trials in children: ethical, legal and practical issues». *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 296-299
- MARÈS J. «Ensayos clínicos con vacunas en atención primaria en Pediatría. Experiencia en Cataluña». En: *Vacunas 2002* Campins M, Moraga FA, (eds). Barcelona: Prous Science 2002; 151-160.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. *Boletín Oficial del Estado* 1993.114. 14346-14362
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Proyecto de Real Decreto de 15 de enero 2003, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Disponible: <http://www.farmacovigilancia.com/pdf/Proyecto%20RD%20EECC.%20Borrador%201.pdf>
- VAN ESSO DL. «Ensayos clínicos y vacunas en Cataluña. Experiencia en atención primaria». En: *Vacunas 2000* Campins M, Moraga FA (eds). Barcelona: Prous Science 2000; 61-67

Recursos en Internet

- <http://www.farmacovigilancia.com/pdf/Proyecto%20RD%20EECC.%20Borrador%201.pdf>
- <http://www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines/#3>
- http://www.partnersforimmunization.org/pdf/Scientific_Studies.pdf
- <http://www.niaid.nih.gov/clintrials/>

Preguntas

¿Puede participar un médico en ejercicio libre en un ensayo clínico?

Para poder participar en investigaciones con ensayos clínicos el médico debe formar parte, mediante una relación laboral, de un centro sanitario autorizado, público o privado, adscrito o tutelado por un Comité de Ética de Investigación Clínica. Será en dicho centro dónde el médico investigador desarrollará íntegramente su cometido en el estudio.

Exista o no reclamación, en caso de producirse daños a un sujeto, derivados de su participación en el ensayo clínico, ¿quién es responsable?

El promotor debe asegurar o indemnizar (cobertura legal y financiera) al investigador y al centro contra reclamaciones surgidas del ensayo, excepto los daños por negligencia o mala praxis, y cubrir los costes del tratamiento de los sujetos damnificados. Para ello existe en todo ensayo clínico la obligación de contratar una póliza de seguros para la cobertura de tales riesgos.

¿Qué consideraciones básicas deben tenerse en cuenta al plantear un ensayo clínico?

Antes de iniciar un ensayo deben valorarse los riesgos previsibles en relación al beneficio previsto, tanto para el sujeto individual como para la sociedad. Sólo si los beneficios justifican los riesgos el ensayo será aceptable. Sin embargo, los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. Deben garantizarse los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

PARTE 2

Calendarios vacunales.
Características y recomendaciones



Crterios para la incorporaci3n de vacunas en los calendarios sistem3ticos

*Raquel Zubizarreta Alberdi
Pilar Farjas Abadía*

La incorporaci3n de nuevas vacunas en los calendarios sistem3ticos, al igual que la inclusi3n de cualquier nueva tecnología sanitaria, debe fundamentarse en primer lugar en criterios de tipo t3cnico, si bien en la decisi3n final confluyen otros criterios, como son los valores sociales, demanda percibida de la poblaci3n y criterios políticos.

La necesidad de evaluaci3n de las nuevas tecnologías antes de su incorporaci3n a la pr3ctica asistencial generalizada parte de la constataci3n de ciertos hechos que a continuaci3n se esquematizan, aunque como se señaala, en el campo de las vacunas, existen claras diferencias respecto al contexto asistencial general, partiendo de una situaci3n ventajosa: el ser productos de eficacia demostrada, contar con sistemas de medici3n de resultados a trav3s de los programas de vacunaci3n y de utilizaci3n protocolizada.

El primer hecho que se quiere resaltar es el crecimiento exponencial del gasto sanitario, hecho constatable tambi3n en el aumento de los presupuestos de los programas de vacunaci3n en los últimos años

La constataci3n de que el gasto sanitario en general consume un porcentaje cada vez mayor del PIB no merece una calificaci3n negativa en sí mismo, pero indica la necesidad de evaluar las inversiones para evitar que una mayor asignaci3n de recursos en el sector sanitario detraiga recursos de otras áreas de actividad económica en los que podrían ser de mayor utilidad. Las crecientes inversiones en el sector de la salud ya no se corresponden con mejoras paralelas de los indicadores de cantidad o calidad de vida de los pacientes y esto es un hecho que preocupa a las autoridades que toman decisiones en la asignaci3n de los recursos.

En el campo de las vacunas, la inversi3n pública se ha multiplicado en los últimos años, pero tambi3n existe un consenso generalizado en que ha resultado la in-

tervención individual más eficaz y eficiente de cuantas se han llevado a cabo en el sector salud.

Otro de los hechos preocupantes es el desconocimiento en muchos casos, de la contribución relativa de cada procedimiento a la mejora de los indicadores de salud, en parte debido a las dificultades de medición de los resultados finales de la incorporación de las tecnologías sanitarias. Lo cierto es que la evaluación de la actividad sanitaria se ha centrado muchas veces en la valoración de procesos y no de resultados en salud. Pocas actuaciones han podido ser tan extensamente evaluadas, en cuanto a morbi-mortalidad evitada, como la utilización sistemática de las vacunas, de la mano de los sistemas de vigilancia epidemiológica, que son capaces de monitorizar tanto las eficacias vacunales como sus posibles efectos adversos.

Un tercer factor diferenciador de los programas de vacunas respecto a otras intervenciones sanitarias lo constituye lo que se ha llamado variabilidad inexplicada de la práctica clínica, es decir que la tasa de utilización de determinadas intervenciones diagnósticas o terapéuticas entre dos entornos clínicos muy similares varía con una amplitud de tal intensidad que mas bien refleja los diferentes criterios de los profesionales a la hora de indicar tales intervenciones, provocando una gran incertidumbre sobre los efectos reales de estas prácticas. Existen pocas intervenciones sanitarias en las que las pautas de actuación sean tan uniformes como en el uso de las vacunas, en parte debido a la monitorización por programas que protocolizan su uso y evalúan sus resultados.

Por último, la rapidez en la introducción de nuevas tecnologías sanitarias y la presión industrial en el campo de la sanidad hacen que las novedades se introduzcan para su utilización generalizada antes de que se evalúe su impacto real clínico, económico o social. En lo que respecta a las vacunas, asistimos también una aceleración de la investigación, el desarrollo y la comercialización de nuevos productos, y este ritmo parece que se va a mantener o incluso aumentar en el futuro próximo. Sin embargo, y una vez más como factor diferenciador, la introducción de una nueva vacuna suele ir ligada al establecimiento de un sistema de vigilancia epidemiológica que aporta datos sobre su pertinencia y realiza un seguimiento de su impacto sobre la salud de la población.

Un elemento adicional es que las decisiones sobre la introducción de vacunas en los calendarios sistemáticos suelen recaer sobre personas con formación e interés en la salud pública, con una aplicación de criterios técnicos de la máxima rigurosidad.

A pesar de las diferencias resaltadas respecto a otras tecnologías, siempre es preciso legitimar las inversiones en vacunas, demostrando su efectividad y eficiencia; conociendo el grado de utilidad clínica individual y colectiva, su coste y las condiciones de su uso apropiado.

Como se decía al comienzo, la introducción de nuevas vacunas debe fundamentarse en primer lugar en criterios técnicos, pero no hay que olvidar la influencia de los valores sociales; de la percepción del beneficio/riesgo y de las diferentes visiones

políticas que afectan, a veces de forma determinante, a la decisión final. Un análisis que tenga en cuenta el máximo número de estos factores tendrá más probabilidades de desencadenar una decisión adecuada en el entorno concreto en que se plantea.

Información primaria precisa al iniciar el proceso de evaluación para la incorporación de nuevas vacunas en el calendario vacunal

Ante la perspectiva de utilización de una nueva vacuna, o de su incorporación a los calendarios sistemáticos de vacunación es necesario conocer:

- La carga de la enfermedad que se previene con la vacuna.
- La efectividad y la seguridad de la vacuna.
- El impacto de su introducción en el Programa de Vacunación y en el Sector Salud en general.
- El coste de la nueva vacuna y de la implantación del programa.

El análisis de estas áreas debe combinarse con la evaluación económica (análisis coste/efectividad, coste/beneficio o coste/utilidad) que nos permite comparar la introducción de la nueva vacuna con otras inversiones alternativas en términos de rentabilidad sanitaria o social.

Por último, pero no por ello, menos importante, será necesario analizar la percepción beneficio/riesgo de la población y de los profesionales sanitarios, y el entorno político en que se plantea la decisión.

1. Carga de la enfermedad

Constituye el factor fundamental para la toma de decisión ya que el esquema lógico de pensamiento hace que se busquen estrategias de control o eliminación de patologías previamente identificadas como problemas de salud pública y sobre las que se ha establecido una prioridad a efectos de su control. Sin embargo, en los países desarrollados, a menudo nos encontramos que la investigación farmacéutica desarrolla y comercializa productos vacunales antes de que los sistemas de vigilancia epidemiológica hayan realizado una evaluación sobre sus potenciales beneficios. La ausencia de esta evaluación, retrasa la toma de decisión y crea, a menudo, situaciones de conflicto entre la administración sanitaria, los profesionales de la salud, la industria farmacéutica y la propia población.

Las administraciones públicas deben establecer prioridades de intervención respecto a los diferentes problemas de salud, conociendo la carga de enfermedad y anticipándose a las futuras situaciones en relación con las vacunas que se prevé puedan estar comercializadas en un futuro próximo. De esta forma es posible planificar las nuevas incorporaciones de vacunas evitando realizar inversiones no acordes con las prioridades establecidas.

La información básica que se precisa sobre el conocimiento de la enfermedad se puede resumir en:

Incidencia de la enfermedad y número total de casos, gravedad, discapacidad y secuelas, mortalidad y distribución geográfica y por grupos de edad.

En ocasiones la medida de la magnitud del problema puede realizarse a través de los sistemas rutinarios de vigilancia epidemiológica y estos sistemas serán también suficientes para evaluar el impacto de la introducción de la nueva vacuna. Otras veces será preciso establecer sistemas específicos de vigilancia que permitan monitorizar una determinada patología, y cada vez más, estos sistemas deberán basarse en la información microbiológica (sobre todo en los casos en que la vacuna va a prevenir enfermedades causadas por un determinado patógeno, pero la misma infección puede estar ocasionada por otros microorganismos sobre los que la vacuna no va a actuar).

La utilización de estudios puntuales para valorar la magnitud de un problema, aunque puede ser útil en países en vías de desarrollo, no permite monitorizar la evolución de la enfermedad tras la introducción de una nueva vacuna, por lo que, siempre que sea factible, se preferirá el establecimiento de un sistema de vigilancia a su realización.

2. Existencia de otras alternativas para el control de la enfermedad

Si existen alternativas de control, bien por quimioprofilaxis, por otras vacunas pre-existentes o por tratamiento, deberá realizarse una evaluación global comparativa de todas ellas en términos de efectividad, seguridad, costes, viabilidad de las diferentes propuestas y sobre todo, efectos a largo plazo ya que la inmunoprofilaxis puede añadir sustanciales beneficios sobre otras alternativas por la creación de inmunidad colectiva, capacidad de eliminación de una enfermedad, etcétera.

3. Características de la vacuna: inmunogenicidad, eficacia, efectividad y efectos poblacionales

Deberemos conocer la inmunogenicidad y la eficacia de la vacuna, pero el parámetro más relevante a la hora de conocer el beneficio en términos de enfermedad evitada con la introducción de la nueva vacuna, es la medición de la efectividad.

En la evaluación de la inmunogenicidad de una vacuna deberá determinarse no sólo la cantidad de anticuerpos generada, sino también su correlación según el número e intervalo entre dosis, la edad del receptor, el impacto del estado de salud en la respuesta o su interferencia con otras vacunas o tratamientos.

La eficacia de la vacuna es la protección conferida bajo situaciones ideales, como puede ser un ensayo clínico controlado. La efectividad se refiere a la protección en las condiciones reales de la aplicación de la nueva vacuna en la población. Ambas

medidas pueden diferir, ya que los ensayos clínicos se realizan sobre poblaci3n sana que normalmente responde mejor a la vacunaci3n y es menos probable que ocurran fallos en el sistema de almacenamiento, manipulaci3n y administraci3n de los productos vacunales. Estos factores pueden provocar que la efectividad sea menor que la eficacia de una vacuna.

Para estimar la carga de enfermedad que podr3 ser evitada con la vacunaci3n hay que considerar otros factores como:

- La distribuci3n de la enfermedad por grupos de edad respecto al momento en que se puede administrar la vacuna: los ni os pueden no estar protegidos hasta completar la serie vacunal, por lo que una parte de la enfermedad no va a poder ser evitada.
- La capacidad de una vacuna para interferir en la transmisi3n del pat3geno en la comunidad, lo que puede llevar a que el efecto total de la vacuna sea mayor que su efecto directo sobre la poblaci3n vacunada. Es decir, en este caso la efectividad ser3a mayor que la eficacia de la vacuna a trav3s de la creaci3n de inmunidad de grupo. Un elemento importante es la potencialidad de una vacuna para conseguir la eliminaci3n de la enfermedad.
- La duraci3n de la inmunidad conferida por la vacuna y seg3n 3sta, la necesidad de administrar dosis de refuerzo y/o la posibilidad de que los vacunados pierdan su inmunidad y queden expuestos a la enfermedad m3s adelante. Este factor puede no ser relevante si la duraci3n de la inmunidad cubre el per3odo de mayor riesgo de enfermedad (vacunaci3n frente a las enfermedades invasoras por Hib en los ni os menores de 5 a os), pero s3 lo es cuando hablamos de otras vacunas, ya que se pueden precisar dosis de recuerdo para evitar efectos indirectos no deseables en la poblaci3n a largo plazo.
- La capacidad del programa para alcanzar altas coberturas de vacunaci3n, como factor clave para estimar la efectividad. En este sentido habr3 que valorar la posibilidad de que la inmunizaci3n de los ni os peque os puede aumentar la edad media de adquisici3n de la infecci3n si no se obtienen coberturas suficientes y/o no se establecen estrategias de vacunaci3n en otras edades. 3ste puede ser un factor relevante en el caso de que se trate de una enfermedad cuya gravedad aumenta con la edad.

Los tres 3ltimos puntos reflejan posibles efectos poblacionales de la introducci3n de una vacuna en el calendario que, en todo caso, es necesario conocer y valorar antes de la toma de decisi3n.

4. Seguridad de la vacuna

No existe ninguna vacuna totalmente exenta de efectos adversos, por lo que se deber3 tener en cuenta la tasa de reacciones adversas esperadas con la aplicaci3n poblacional de la vacuna.

Existen datos sobre el perfil de seguridad de cada vacuna registrada que provienen de los ensayos clínicos pre-comercialización. Sin embargo, algún efecto adverso relacionado con la vacuna puede acontecer con una frecuencia tan escasa que sólo se pone de manifiesto cuando la vacuna se aplica a gran escala. Este hecho pone de relieve la necesidad de establecer y mantener sistemas de vigilancia capaces de detectar cualquier suceso adverso relacionado temporalmente con la vacunación a efectos de que pueda ser investigado para establecer o descartar la posible implicación de la vacuna por sí misma o por su aplicación como agente causal. La valoración debe incluir las reacciones adversas sistémicas y locales, tanto las de tipo grave como las leves, ya que éstas pueden condicionar la aceptación de la vacuna y por lo tanto las coberturas obtenidas.

Como en cualquier actuación sobre la salud, es necesaria la valoración de la relación riesgo/beneficio. Esta valoración debe ser muy cuidadosa cuando se trata de una actuación preventiva que se aplica sobre población básicamente sana que percibirá el riesgo de la vacunación sin percibir el beneficio de la protección frente a la enfermedad que no ha contraído. Así, la seguridad de una vacuna constituye quizá el elemento crítico e inicial de valoración antes de plantearse su introducción en los calendarios vacunales.

Otro elemento a tener en cuenta cuando se valora la seguridad de una vacuna es la posibilidad de que se produzca un aumento de la frecuencia y/o gravedad de las reacciones adversas cuando se aplica en personas con ciertas patologías, condiciones clínicas o factores de riesgo, lo que conlleva su contraindicación en estos grupos. La situación puede agravarse cuando estas condiciones no son fácilmente diagnosticables en el momento de aplicación de la vacuna.

5. Impacto sobre los programas de vacunación y el sector salud en general

La introducción de una nueva vacuna en los calendarios sistemáticos precisa que éstos estén perfectamente establecidos y que consigan altas coberturas en las vacunas ya incorporadas previamente. En estas circunstancias, la inclusión de nuevas vacunas suele reforzar los programas existentes. Sin embargo, durante el proceso de evaluación de la incorporación de nuevas vacunas es preciso considerar el funcionamiento de los programas, para identificar los puntos débiles que pueden verse agravados por la nueva inclusión. Se trata de mejorar aquellas situaciones que pueden reducir los beneficios esperados con la aplicación de la nueva vacuna o que pueden aumentar los costes de su incorporación.

Los puntos relevantes a evaluar son: los indicadores de cobertura, sistemas de almacenamiento y distribución de las dosis vacunales, utilización eficiente de las mismas —porcentajes bajos de inutilización por caducidad o ruptura de la red de frío—, estructura y funcionamiento de esta cadena de frío, sistemas de registro de dosis administradas, y de vigilancia epidemiológica sobre casos de enfermedad y sobre reac-

ciones adversas asociadas con las vacunas, y sistemas de comunicación a los profesionales sanitarios y a la población.

Un factor fundamental es la compatibilidad de la nueva vacuna respecto a los antígenos ya incorporados en los calendarios, de forma que se asegure la efectividad y la seguridad de las vacunas que se administran de forma concomitante en la misma visita. Si no es así se deberá evaluar la posibilidad de un cambio de calendario para separar la administración de vacunas que presentan interferencia antigénica, con lo que ello implicaría un incremento del número de consultas y la posible sobrecarga del sistema asistencial que sustenta los programas de inmunización.

Otro factor relevante es el incremento del número de inyecciones precisas para conseguir la protección adecuada sobre todo cuando se aumenta el número de inyecciones en la misma visita, circunstancia que afecta tanto a la aceptación del programa por parte de la población, como por parte de los profesionales sanitarios. En este sentido se tendrán en cuenta el número de dosis que constituyen la pauta de vacunación, la necesidad de administrar dosis de recuerdo y la posibilidad de utilizar vacunas combinadas, circunstancia esta última que facilita enormemente la introducción de nuevos antígenos ya que permite soslayar muchos de los inconvenientes que se han citado en este apartado.

La introducción de una nueva vacuna tiene además otras implicaciones de tipo logístico, por lo que deberemos evaluar la existencia de requerimientos extras derivados de la termoestabilidad de la nueva vacuna, como pueden ser las necesidades especiales de almacenamiento, conservación, transporte y distribución.

Evidentemente, antes de decidir la incorporación de una nueva vacuna habrá que asegurarse el suministro y establecer los mecanismos para su garantía ya que la discontinuidad del mismo, además de sus efectos directos difiriendo la protección de la población, afecta a la viabilidad y a la credibilidad del programa de vacunación.

6. Coste de la incorporación de la nueva vacuna y evaluación económica

En principio deben considerarse todos los costes que va a ocasionar la incorporación de la nueva vacuna. Esto incluiría el coste de la vacuna y de cualquier necesidad adicional de los materiales de inmunización, almacenamiento y distribución, material de red de frío, del sistema de registro, tiempo de trabajo para el sistema sanitario, entrenamiento e información para profesionales sanitarios y marketing social. Habrá que cuantificar así mismo los costes de las posibles reacciones adversas producidas por la introducción de la vacuna.

Podremos realizar un análisis económico calculando los costes netos de la incorporación de la vacuna como la diferencia entre los costes adicionales que supone y el coste ahorrado del diagnóstico y tratamiento de los casos evitados.

Podremos realizar un análisis de resultados calculando el impacto neto sobre la salud como la diferencia entre la enfermedad, la discapacidad y la muerte evitadas con la incorporación de la vacuna y cualquier efecto adverso relacionado con ella.

Si del cálculo de los costes netos de la incorporación de la nueva vacuna, resulta que ahorra dinero, no suele ser necesario proceder a ningún análisis comparativo respecto a otras posibles alternativas

Si la incorporación no ahorra costes, la evaluación económica de costes-resultados permitirá la comparación respecto a otras intervenciones sanitarias y aportará información respecto a si se trata de una inversión razonable en el contexto sanitario y social concreto del ámbito de decisión.

Estos estudios de coste-resultados pueden ser de diferentes tipos:

- Análisis Coste-Efectividad (ACE): valora los costes de dos o más alternativas para alcanzar un mismo objetivo cuyos resultados vienen expresados en efectos como unidades físicas o naturales (muertes evitadas, años de vida ganados, casos prevenidos, etcétera). Se trata del tipo de estudio más utilizado y apropiado para medir el impacto de las intervenciones sanitarias. Permite compara el coste por cada unidad física de efecto alcanzada en cada una de las alternativas.
- Análisis Coste-Utilidad (ACU): valora los costes de dos o más alternativas para alcanzar un mismo objetivo cuyos resultados vienen expresados en valores de utilidad o unidades de calidad de vida (años de vida ajustados por calidad o AVAC, etcétera). Permite compara el coste por cada unidad de calidad de vida alcanzada en cada una de las alternativas.
- Análisis Coste-Beneficio (ACB): es la forma más completa de evaluación económica y trata de valorar todos los resultados y todos los costes expresados ambos en términos monetarios. Permite comparar el beneficio neto o el índice beneficio-coste obtenido con cada alternativa.

Se considera el ACB como el método ideal de evaluación económica, pero presenta la dificultad de cuantificar (poner precio) a todos los resultados sobre la salud. El ACE soslaya esta dificultad pero presenta la limitación de que ordinariamente sólo mide un tipo de resultados (casos prevenidos, muertes evitadas, etcétera) lo que limita también su comparación con otras alternativas. El ACU es capaz de medir diferentes resultados sobre la salud, pero presenta la dificultad de la estandarización de estos resultados.

Otro aspecto importante de la evaluación económica es el que se centra sobre la perspectiva de los análisis, ya que diferentes perspectivas pueden conducir a conclusiones distintas. Normalmente se utilizan los análisis desde la perspectiva social en su conjunto y la del sistema sanitario. Si el análisis se realiza desde la perspectiva social se tienen en cuenta todos los costes y todos los efectos sin importar a qué agente social afectan. En la perspectiva del sistema sanitario sólo se tienen en cuenta los costes y los efectos que recaen sobre el propio sistema, por lo que existe consenso en que la perspectiva social es más amplia y recomendable, y ajena al interés particular de cualquier agente social.

Cuando nos referimos a la evaluaci3n econ3mica debe precisarse que no se trata tanto de un m3todo de decisi3n como de informaci3n, por lo que no es aconsejable la aplicaci3n mec3nica de los resultados de las evaluaciones econ3micas y que estos criterios pueden no ser suficientes para determinar la conveniencia de una elecci3n o priorizaci3n, ya que el cumplimiento de otros principios como la equidad o la 3tica pueden relegar la eficiencia a un segundo t3rmino. En la pr3ctica, pocas tecnolog3as sanitarias realmente efectivas han dejado de aplicarse en los pa3ses industrializados por razones econ3micas (por ejemplo: los trasplantes de 3rganos).

Sin embargo, una de las herramientas m3s 3tiles que dispone el sector p3blico para alcanzar la eficiencia en la asignaci3n de recursos es la evaluaci3n econ3mica de las intervenciones sanitarias, ya que plantea una posici3n de preferencia de la utilidad colectiva sobre la individual.

Incluso para la introducci3n de una vacuna que ahorra costes es necesaria una inversi3n monetaria adicional y aunque la demostraci3n de una buena relaci3n coste-efectividad ayuda a obtener el presupuesto necesario para llevar a cabo la incorporaci3n, la imposibilidad de disponer de este presupuesto se convierte a veces en un factor de decisi3n por omisi3n. Las administraciones p3blicas deben ser capaces de reconocer las actuaciones prioritarias y obtener fondos que las financien siguiendo el criterio normativo de la eficiencia en la asignaci3n de recursos.

Un aspecto fundamental de las inversiones en programas de vacunaci3n es asegurar su sostenibilidad mediante un compromiso pol3tico estable de no detraer recursos de los programas de vacunaci3n para su utilizaci3n para otros fines.

7. Percepci3n de la poblaci3n y de los profesionales sanitarios

La introducci3n de una nueva vacuna puede afectar de forma positiva o negativa a la percepci3n que la poblaci3n y los profesionales sanitarios tienen sobre los programas de vacunaci3n. Los factores que van a influir para modular el sentido de la percepci3n van a ser fundamentalmente:

- La percepci3n del riesgo de enfermedad que se pretende prevenir con la vacunaci3n: frecuencia pero sobre todo gravedad y mortalidad que ocasiona y los beneficios que se esperan de la aplicaci3n de la vacuna. No hay que olvidar que, aunque esta percepci3n a veces no corresponda con la carga real de la enfermedad en t3rminos epidemiol3gicos, va a condicionar la aceptaci3n de la poblaci3n y de los profesionales sanitarios y, por lo tanto, va a contribuir al nivel de cobertura alcanzada, no s3lo por esta vacuna sino por el resto de las vacunas del calendario.
- Reacciones adversas que ocasiona la vacuna. Este factor est3 en estrecha relaci3n con el anterior ya que si la percepci3n del riesgo de la enfermedad es alta, la tolerancia hacia las posibles reacciones adversas aumenta.
- N3mero de inyecciones extras que suponga la incorporaci3n de la nueva vacuna.

Por último, hay señalar que la «no incorporación» en el calendario de una vacuna que ya está comercializada va a condicionar también la percepción de la población y de los profesionales sanitarios sobre los programas de vacunación, sobre todo si la percepción del riesgo de enfermedad es alta. Esta situación pone en peligro el liderazgo de los programas, hace que descienda la confianza en las autoridades sanitarias que toman decisiones, crea situaciones de inequidad, dificulta enormemente el control de las coberturas y de los efectos sobre la salud de su aplicación y crea situaciones conflictivas entre la población, los profesionales sanitarios, las sociedades científicas, la administración y la industria farmacéutica. Esto supone que la «no incorporación» de una nueva vacuna debe ser otra decisión de igual trascendencia que su incorporación y por lo tanto debe ser documentada y explicada a todos los agentes sociales implicados.

8. Control de la implantación y evaluación de resultados

La puesta en marcha del sistema de vigilancia que se precisa para evaluar la efectividad, la seguridad y los beneficios obtenidos con la introducción de la nueva vacuna debe formar parte del propio proceso de evaluación de la incorporación. Este sistema servirá para verificar que las estimaciones previas realizadas se corresponden con efectos reales y medibles sobre la salud. De la misma forma se deben monitorizar los posibles efectos adversos relacionados con la vacuna, sobre todo si es de reciente comercialización y su utilización no está generalizada en otros países.

La demostración de estos efectos reales y medibles, refuerza sin duda los programas de vacunación y legitima sus intervenciones, subrayando que sigue siendo la actuación sanitaria individual más efectiva y eficiente de cuantas se has establecido en el ámbito de la salud.

Bibliografía

- ABOAL VIÑAS JL, FARJAS ABADÍA P, ZUBIZARRETA ALBERDI R, HERVADA VIDAL X, MALVAR PINTOS A, AMIGO QUINTANA M, et al. «El procedimiento de toma de decisión para controlar la epidemia de meningitis C en Galicia en 1996». *Gac Sanit* 1999; 13: 62-69.
- ASENSI F, DE JOSÉ M, LORENTE M, MORAGA F, CIURYL V, HOIDSTEN K, et al. «A Pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain». *Value in health*. 2004 [en prensa]
- BOHIGAS, L. «El gasto sanitario en España en comparación con la UE». *Papeles de Economía Española* 1998, n.º 76.
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) (1997). *Guidelines for economic evaluations of pharmaceuticals*.
- JENICEK, M. *Epidemiología, la lógica de la medicina moderna*. Masson, 1996.
- MENON D, MARSHALL D. «The internationalization of health technology assessment». *Int J Techn Ass Health Care* 1996; 12.

- MURRAY, C.J.L. «Cuantificación de la carga de enfermedad. La base teórica para el cálculo de los AVAD». Boletín de la OMS. 1994.
- ORTÚN RUBIO, V.; RODRÍGUEZ ARTALEJO, F. «De la efectividad clínica a la eficiencia social». Med Clin (Barc) 1990; 95: 285-288
- SACRISTÁN, J.A.; BADÍA, X.; ROVIRA, J. Farmacoeconomía. Evaluación económica de medicamentos. Editores médicos, 1995.
- U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1996.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Measurement in health promotion and protection. Copenhagen: WHO European Series, n.º 22.
- World Health Organization. Assessing new vaccines for national immunization programmes. A framework to assist decision makers. Regional Office for the Western Pacific. Manila, 2000. www.wpro.who.int

Calendarios vacunales recomendados en la infancia

*José Antonio Navarro Alonso
Manuel Méndez Díaz*

Definición

Se entiende por calendario de vacunaciones la secuencia cronológica de vacunas que se administran sistemáticamente en un país o área geográfica y cuyo fin es el de obtener una inmunización adecuada en la población frente a las enfermedades para las que se dispone de una vacuna eficaz.

Características

Un calendario de vacunaciones debe reunir las siguientes características: 1) **eficaz**, es decir que proteja frente a las enfermedades infecciosas que abarca, 2) **seguro**, con escasos efectos adversos y de intensidad leve, 3) **sencillo**, simplificando al máximo las dosis y las visitas médicas que precisa y que permita dictar recomendaciones claras y concisas, 4) **aceptado** por los sanitarios y por un amplio segmento de la población, 5) **unificado** para el área geográfica donde se aplica, y 6) **actualizado** permanentemente en base al desarrollo de nuevas vacunas, de nuevas patologías, de cambios en el patrón de incidencia, de desaparición de enfermedades ya existentes, etc.

Calendarios de vacunación en España

En 1964 el Ministerio de Sanidad propuso a nivel nacional el primer calendario oficial de vacunación, modificándolo posteriormente en 1981. A partir de entonces y como consecuencia de la descentralización sanitaria y de las transferencias a las Comunidades Autónomas, se han venido realizando sucesivas modificaciones en el calendario original, que pasa progresivamente de ser un calendario vacunal unificado para toda España a la existencia de diferentes calendarios vacunales de aplicación autonómica. La consecuencia de estos hechos fue la existencia de múltiples y diferentes calendarios en España, cuyas diferencias entre unos y otros eran en general pequeñas y poco importantes, pero que no se justificaban desde el punto de vista sanitario, ni epidemiológico, social y/o económico. En el mejor de los casos, esta diversidad de calendarios de vacunación sólo generaba preocupaciones, problemas e incomodidades

innecesarias a la población y a los médicos, mientras que en otras ocasiones presentaban omisiones poco justificables desde un punto de vista técnicamente sanitario.

En los últimos años las Administraciones Sanitarias han realizado una importante esfuerzo de convergencia en los esquemas de vacunación de las diferentes CC.AA., así como una notable actualización de las pautas vacunales. Muchas han sido las innovaciones acontecidas en los esquemas de vacunación de la infancia en los últimos años. Se han introducido las vacunas acelulares frente a la tos ferina en recuerdos y en algunas Comunidades incluso en las series primarias, las vacunas frente a la enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b, las vacunas conjugadas frente a *N. meningitidis* serogrupo C en lactantes y se ha adelantado la segunda dosis de vacuna triple vírica a los 3-6 años para subsanar precozmente los fallos primarios de vacunación.

Actualmente, las diferencias entre los calendarios de las distintas Comunidades Autónomas son prácticamente irrelevantes, pues varias utilizan un esquema de primovacunación a los 2, 4 y 6 meses con vacunas frente a difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B, *N. meningitidis* serogrupo C y *H. influenzae* tipo b. Algunas vacunan sistemáticamente frente a la hepatitis B al nacer, en cuyo caso, conservando el esquema de 2-4-6 meses, administran las dosis restantes de hepatitis B a los 1-2 meses y a los 6 meses. En esta primovacunación del lactante se utilizan vacunas combinadas de 4 ó 5 antígenos en todas las Comunidades. En el segundo año de la vida, todas administran la vacuna triple vírica entre los 12 y los 15 meses y un recuerdo de difteria, tétanos y tos ferina entre los 15 y 18 meses. En este último grupo de edad, todas las Comunidades, aplican una dosis de recuerdo frente al *H. influenzae* tipo b.

Entre los 3 y los 6 años, los niños reciben una segunda dosis de vacuna triple vírica y son ya varias las Comunidades que han suprimido el recuerdo de la edad escolar (11-14 años) por haber puesto en marcha actividades de «catch-up» y todas, excepto una, administran un recuerdo de difteria, tétanos y tos ferina entre los 4 y los 6 años. Entre los 11 y 14 años, todos los escolares españoles reciben una pauta de vacunación completa frente a la hepatitis B, siempre que no la recibieran en la etapa de lactantes. Además, en tres comunidades administran esta última vacuna conjuntamente con la de la hepatitis A y una incluye, a los 14 años, en su calendario rutinario, la vacunación frente a la tos ferina con preparado de baja carga antigénica.

Por tanto, todas las Comunidades contemplan en sus calendarios la administración de 6 dosis de difteria y tétanos, 5 dosis de tos ferina (excepto una, que administra 6 dosis), 4 o 5 dosis de vacuna inactivada frente a la poliomielitis, 4 dosis de *H. influenzae* tipo b, 2 o 3 dosis de vacuna conjugada antimeningocócica C y 3 dosis de vacuna de la hepatitis B.

En la **Tabla 1** se muestran los calendarios rutinarios de vacunación durante la infancia en 17 de las Comunidades Autónomas y los de Ceuta y de Melilla. En la **Tabla 2** se refleja el último calendario recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, órgano de expresión y de consenso de las Comunidades, y que fue aprobado por la Comisión de Salud Pública el 11 de noviembre de 2003 para su aplicación en el año 2004.

Tabla 1. Calendarios de vacunación infantil de las Comunidades Autónomas (2004)

	0	1	2	4	6	12-15	18	3-6	11	12	13	14
	m	m	m	m	m	m	m	a	a	a	a	a
Andalucía	VHB	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa (15 m) VPI (15 m) Hib (15 m) TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)	VHB (3 d)	VHB (3 d)		Td
Aragón	VHB	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)	VHB (3 d)			Td
Asturias	VHB	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (3 a.)			VHB (3 d) Td	
Baleares		VHB DTPe VPI Men C Hib	VHB DTPe VPI Men C Hib	VHB DTPe VPI Men C Hib	VHB DTPe VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)	VHB (3 d)			Td
Canarias		VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (4 a.)	VHB (3 d)			Td

	0 m	1 m	2 m	4 m	6 m	12-15 m	18 m	3-6 a	11 a	12 a	13 a	14 a
Cantabria	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)		VHB (3 d)		Td
Castilla y León	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)		VHB (3 d)		Td
Castilla-La Mancha	VHB	VHB	DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)				VHB (3 d) Td
Cataluña			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (4-6 a.) VPI (4-6 a.) TV (4 a.)		VHB (3 d) VHA (3 d)		Td
Extremadura	VHB	VHB	DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)			VHB (3 d)	Td

	0 m	1 m	2 m	4 m	6 m	12-15 m	18 m	3-6 a	11 a	12 a	13 a	14 a	
Galicia	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Hib		DTPa VPI Hib	DTPa (6 a) TV (3 a.)		VHB (3 d)		Td	
Madrid	VHB		VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (4 a.) TV (4 a.)				Td	
Murcia			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)	VHB (3 d)			Td	
Navarra			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (6 a.)			VHB (3 d)	Td	
País Vasco			VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.) TV (4 a.)			VHB (3 d)	Td (16 a.)	
												Varicela ²	

Tabla 1. (Continuación)

	0 m	1 m	2 m	4 m	6 m	12-15 m	18 m	3-6 a	11 a	12 a	13 a	14 a
Rioja (La)		VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.)	VHB (3 d)		VHB (12-13 d) Td (13-14 a.)	
Valencia	VHB	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	TV (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.)	VHB (3 d)			Td
Ceuta	VHB	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Hib	TV (15 m) VHA (15 m)	DTPa VPI Hib	DTPa (6 a.)			VHB (3 d)	dTPa (14 a)
Melilla	VHB	VHB DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C Hib	DTPa VPI Men C Hib	VHB DTPa VPI Men C ¹ Hib	TV (12 m) VHA (12 m)	DTPa VIO Hib VHA	DTPa (6-7 a.)			VHB (3 d)	Td

VHB: Virus de hepatitis B

DTPa: Difteria, tétanos y tos ferina acelular

VPI: Vacuna inactivada frente a la poliomielitis

Men C: Vacuna conjugada antimeningocócica C

Hib: *H. influenzae* tipo b

TV: Vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis)

VHA: Virus de hepatitis A

Td: Tétanos y difteria tipo adulto

dTPa: Difteria tipo adulto, tétanos, tos ferina acelular con cantidad reducida de antígeno

¹ Se administrará la dosis de los 6 meses (3.^a dosis) en función del preparado utilizado

² Previa serología a los que manifesten no haber padecido previamente la enfermedad

Tabla 2. Calendario infantil de vacunación recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (2004)*

Vacuna	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	13 años	14 años	16 años
Poliomielitis	VPI 1	VPI 2	VPI 3		VPI 4 ¹									
DTPa	DTP 1	DTP 2	DTP 3		DTP 4		DTP 5 o DT							Td ²
Hib	Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4 opcional									
TV				TV 1 ³			TV 2			TV ⁴				
HB	HB 3 dosis 0, 2 y 6 meses ⁵									HB 3 dosis				
Meningitis C	1	2	3 ⁶											

- (1) Se puede contemplar la posibilidad de una quinta dosis que, en caso que se estime necesario, será administrada entre los 4-6 años de edad.
- (2) Se aconseja proceder a la revacunación cada 10 años.
- (3) En situación de especial riesgo, una dosis a los 9 meses o antes.
- (4) Para niños que no hayan recibido la segunda dosis antes de los 6 años.
- (5) Pueden considerarse otras pautas: 0, 1 y 6 meses o 2, 4 y 6 meses, según CC.AA..
- (6) Para algunas vacunas comercializadas sólo se requieren dos dosis (2, 4 meses).

* Aprobado en Comisión Delegada del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de Noviembre de 2003.

Vacunación antidiftérica

Aunque la situación inmunitaria frente a la difteria de la población infantil española puede considerarse como satisfactoria, no se puede decir lo mismo de la adulta. Menos del 30% de los adultos españoles carece de títulos de anticuerpos protectores, debido en parte al «waning» inmunitario y también a la ausencia, hasta hace unos pocos años, de políticas de revacunación sistemáticas frente a la difteria para la edad adulta. Este hecho, unido a la posibilidad de importación por parte de la población inmigrante del Este de Europa y de los países africanos, y a pesar de la ausencia de casos de difteria en España desde 1987, hace aconsejable seguir las recomendaciones contenidas en el Plan de Acción de la Organización Mundial de la Salud para el control de la difteria en la Región Europea. Estas, incluyen extremar el control y la vigilancia epidemiológica y mantener una adecuada protección mediante las revacunaciones periódicas a partir de los 6 años de edad. La posibilidad de que aparezca algún caso de difteria en nuestro País, bien en población autóctona que haya viajado recientemente a zonas endémicas, bien en población foránea, no es remota, tal como ha acontecido en los últimos años en países de la Unión Europea.

En España, todas las comunidades incluyen, desde hace más de 5 años, en sus calendarios del adulto, las revacunaciones cada 10 años con el preparado tétanos-difteria tipo adulto.

Vacunación antitetánica

En los últimos años se siguen declarando casos de tétanos exclusivamente en la edad adulta y en ancianos, como consecuencia de una no muy alta adherencia a los programas de revacunación periódica del adulto con preparado de tétanos-difteria tipo adulto. A lo largo del año 2002 se han notificado 21 casos (0,05/100.000 habitantes) al Sistema EDO y desde 1997 no se han notificado casos de tétanos neonatal. En España se sigue observando un ligero desconocimiento de las pautas de vacunación antitetánica tanto rutinarias como de las que se tienen que aplicar tras sufrir una herida potencialmente tetanígena. Esto lleva consigo que, en el primer caso haya un importante grupo de población adulta insuficientemente vacunada, y que en el segundo haya individuos con importantes efectos adversos postvacunales por sobrecarga antigénica.

Aunque la política habitual de las Comunidades pasa por administrar 6 dosis de vacuna antitetánica hasta la preadolescencia y administrar recuerdos cada 10 años, cabe dentro de lo posible que en un futuro se reduzca el número de dosis a recibir por el adulto, al igual que lo recomendado en algunos países de la Unión Europea, en los que asumen que un total de 5 dosis de vacuna recibida a lo largo de toda la vida y a los intervalos recomendados, confieren protección duradera, necesitando, en este caso, solamente un recuerdo a los 50 años.

Vacunación contra la tos ferina

A pesar de la introducción de la vacunación sistemática de la vacuna frente a la tos ferina en el calendario de vacunación de España en 1965 y de las altas coberturas que se alcanzan en el primer y segundo año de la vida, se siguen declarando casos en lactantes y niños pequeños. Esto es debido, entre otros factores, a que 1) las vacunas actualmente en uso, de célula entera y acelulares, confieren una protección frente a la tos ferina de cualquier intensidad, tras tres dosis, que rara vez supera el 80%, 2) no existe transferencia transplacentaria de inmunidad materna, 3) el lactante no alcanza la protección mencionada hasta los 6 meses de edad cuando ha recibido tres dosis de vacuna, y 4) la inmunidad tras el padecimiento o la vacunación rara vez alcanza los 5-10 años. Como consecuencia de lo mencionado, se registra, cada vez con mayor frecuencia, un incremento del número de casos en la población adolescente y adulta, los que a su vez transmiten la enfermedad a recién nacidos y lactantes pequeños, en los que la morbimortalidad es mayor. Por otra parte, es posible que la *B pertussis*, como consecuencia de la presión vacunal, pueda sufrir mutaciones en su es-

estructura, lo que impediría su reconocimiento por el sistema inmune del individuo vacunado.

En los Estados Unidos de Norteamérica, la declaración de casos de tos ferina ha pasado de 1.730 en 1980 a 8.296 en el año 2002. Además, entre 1990 y 2001, las tasas de incidencia en adultos se han incrementado en un 400%. Este fenómeno se repite en varios países de la Unión Europea.

En España, y según datos del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria, la declaración de casos de tos ferina ha disminuido en 2002 (347 casos con tasa de 0,88/100.000) respecto de 2001 (379 casos con tasa de 0,96/100.000).

La reciente aparición de preparados vacunales que contienen antígeno tetánico, antígeno diftérico y antígenos de la tos ferina, estos últimos en dosis bajas, es probable que hagan cambiar el panorama de la enfermedad. Las políticas que se barajan para la utilización de estos preparados, pasan por uso sistemático en los preadolescentes (Francia, Canadá, Alemania y Australia), por las revacunaciones periódicas en el adulto (Austria) o por la vacunación de personas capaces de transmitir la enfermedad a los más susceptibles, esto es, a sanitarios y a convivientes de lactantes (Alemania).

En España, todas las Comunidades Autónomas excepto una, administran un total de cinco dosis, entre los 2 meses y los 6 años, con vacuna acelular en las series primarias del primer año de vida y en los recuerdos posteriores. Las coberturas sobrepasan el 95% en las series primarias. Hasta la fecha solamente una Comunidad ha introducido la vacuna de tos ferina con carga antigénica reducida en los preadolescentes, aunque es muy probable que en un futuro próximo se sumen las restantes.

Vacunación antipoliomielítica

La vacunación antipoliomielítica sistemática se introdujo en España en el año 1963, con la vacuna oral tipo Sabin (VPO) y desde el primer momento se produjo una espectacular reducción en el número de casos, un 90% entre el año previo y el posterior. El último caso de poliomiелitis por virus salvaje autóctono se registró en 1988 y el último importado (Mauritania) en 1989. Desde entonces, los únicos casos declarados se han asociado a la vacuna oral (polio parálitica postvacunal), en el año 1995 en Barcelona, en 1999 en Murcia (poliovirus tipo 3), en 2001 en el País Vasco (poliovirus tipo 2 en un lactante receptor con una inmunodeficiencia combinada grave) y en 2002 en Barcelona, en una mujer de 30 años correctamente vacunada, madre de una lactante que recibió la primera dosis de vacuna oral.

Las coberturas en nuestro país, para las series del primer año y para la dosis del recuerdo del segundo año sobrepasan el 95%, lo que hace bastante improbable la

aparición de un brote epidémico por virus salvaje. El riesgo podría proceder de la población inmigrante procedente de áreas africanas y asiáticas, en las que todavía circula el virus salvaje (Burkina Faso, Chad, Egipto, Ghana, India, Níger, Nigeria, Pakistán, Somalia y Togo). A este respecto es de destacar el esfuerzo que las Comunidades Autónomas llevan a cabo para captar y adecuar al nuestro los calendarios de los países de origen de los inmigrantes.

Las vacunas frente a la poliomielitis disponibles son trivalentes: la vacuna oral atenuada tipo Sabin (VPO) y la inactivada de potencia aumentada (VPI). Actualmente son 17 los países que utilizan exclusivamente la vacuna inactivada, 9 utilizan una pauta mixta o secuencial —inactivada y oral— y el resto exclusivamente la vacuna oral. En la Unión Europea, únicamente Grecia y el Reino Unido utilizan la vacuna tipo Sabin en exclusiva.

Desde que en 1988 la Asamblea General de las Naciones Unidas puso en marcha el Programa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis, los progresos han sido sobresalientes. En el año 1994, la Región de las Américas fue la primera que consiguió el Certificado de Región Libre de Poliomielitis, seguida de la del Pacífico Oeste en 2000. La Región Europea ha sido la última en obtener el Certificado (Junio 2002). Por otra parte, desde el año 2000 no se han registrado casos de poliomielitis por el virus salvaje tipo 2, debido a la alta inmunogenicidad y a la alta transmisibilidad del serotipo 2 vacunal. A pesar de los logros obtenidos en los últimos 15 años, todavía en 2004 existen áreas en las que circula con cierta profusión el virus salvaje, fundamentalmente en regiones del Centro y del Oeste de África y en la parte norte de la India, lo que ha complicado la consecución del objetivo de interrumpir la circulación del virus salvaje para 2002 y certificar la erradicación mundial para 2005. Incluso se produjo un repunte en la declaración de casos de poliomielitis salvaje en 2002, respecto de 2001, aunque en 2003 han vuelto a disminuir.

Los grandes progresos en la eliminación del virus salvaje se han conseguido mediante la utilización de la vacuna oral tipo Sabin (10.000 millones de dosis administradas entre 1997 y 2001), merced a su alta inmunogenicidad, a su diseminación a contactos, a la inmunidad mucosa que genera, a la facilidad de administración y a su bajo precio. El gran riesgo, aunque muy infrecuente, derivado de la utilización de esta vacuna, es la aparición de una poliomielitis asociada a la misma. Además, en los últimos años, se ha comprobado que en zonas con baja cobertura de vacunación con este preparado, el virus atenuado Sabin, en ausencia de presión vacunal, puede adquirir características típicas del salvaje en cuanto a transmisibilidad y neurovirulencia. Este virus mutado, derivado de la vacuna o que ha sufrido una recombinación con otros enterovirus, se ha demostrado que puede circular libremente entre la población durante periodos prolongados, originando epidemias de cierta importancia en individuos no vacunados o incompletamente inmunizados. Estos han sido los casos de Egipto (1982/1992, poliovirus tipo 2), de Israel (1992/1998, poliovirus tipo 2), de la República Dominicana y Haití (1998/2000,

poliovirus tipo 1), de Filipinas (2001, poliovirus tipo 1) y de Madagascar (2002, poliovirus tipo 2).

Por tanto, para certificar que el mundo se encuentra realmente libre de polio, se tiene que documentar no solamente la eliminación de la circulación de virus salvaje, sino también el cese completo de la circulación de las cepas derivadas del virus de la vacuna oral.

Las dificultades que se vislumbran en las etapas previas a la erradicación de la poliomiélitis proceden de: 1) circulación prolongada del virus derivados de la vacuna, 2) escape de virus de los laboratorios, 3) excreción prolongada del virus por inmunodeficientes, y 4) posibilidad de que la circulación del virus vacunal no sea finita. Estas dificultades son las que hasta el momento hacen que se desconozca cual sería la estrategia mas eficiente una vez conseguida la erradicación del virus salvaje: 1) continuar con vacuna oral indefinidamente, 2) utilizar vacuna inactivada indefinidamente, 3) discontinuar la vacuna oral país por país, tras realizar varios Días Nacionales de Inmunización, 4) cese secuencial de serotipos de la vacuna oral, y 5) utilizar vacuna inactivada procedente de la vacuna Sabin.

En España, actualmente, se dan los requisitos necesarios para proceder al cambio a la vacuna inactivada: 1) no circula el virus salvaje, de modo que los únicos casos de poliomiélitis registrados en los últimos años son los causados por la vacuna, 2) se ha obtenido el certificado de zona libre de poliomiélitis, 3) existen políticas efectivas de vacunación en inmigrantes, 4) gozamos de coberturas con vacuna oral superiores al 90%, tanto para series primarias como para recuerdos, que se mantendrán con el nuevo preparado, 4) disponemos de vacunas combinadas penta y hexavalentes que incluyen la vacuna inactivada antipoliomielítica, 5) existe un acreditado programa de vigilancia de las parálisis flácidas agudas, y 6) se puede asumir el coste económico que supone la introducción de una vacuna más cara. Por otra parte, la gran aceptabilidad de la que goza entre la población española las políticas de vacunación, hace aconsejable la utilización de una vacuna con mayor perfil de seguridad, tal como ocurre en la mayoría de los países de nuestro entorno.

Este cambio a VPI exclusiva, y tras el consenso alcanzado en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se va a producir en todas las Comunidades Autónomas a partir del año 2004. Esta nueva vacuna se mantendrá en los calendarios de vacunación por un tiempo indefinido y hasta que la Organización Mundial de la Salud no se pronuncie acerca de la estrategia de vacunación más idónea en la era post-erradicación.

Aunque en las Comunidades Autónomas se administran un total de 5 dosis de vacuna oral atenuada hasta los 6 años, parece probable que con el paso a vacuna inactivada se pudiera pasar a un régimen de 4 dosis, a administrar en forma de vacunas combinadas, a los 2, 4, 6 y 18 meses. Tras la recepción de esta pauta, la media geométrica de concentración de anticuerpos para los tres serotipos es alta y duradera,

por lo que una vez obtenido el certificado de Región Libre de Poliomieltis y manteniendo las altas coberturas conseguidas con la VPO, parece adecuado este régimen de cuatro dosis para España.

Vacuna contra la hepatitis B

Todas las Comunidades Autónomas vacunan en la preadolescencia frente a la hepatitis B como una manera efectiva de proteger frente a la infección antes de que inicien prácticas de riesgo. Además, todas ellas ya disponen de pautas de vacunación en el recién nacido (3 dosis a los 0, 1-2 y 6 meses) o bien durante las primeras fases de la etapa de lactante (3 dosis a los 2, 4 y 6 meses). Con la vacunación en el primer año y al utilizar vacunas combinadas, se consiguen coberturas de vacunación muy superiores a las que se obtienen al vacunar a los escolares. Es práctica sistemática en todas las Comunidades la detección del estado de portador del antígeno de superficie en las gestantes y, en su caso, la administración de profilaxis activa-pasiva en el recién nacido.

Una vez comprobada la generación de memoria inmunológica persistente por las vacunas de DNA recombinantes actualmente en uso, es muy probable que, una vez las cohortes vacunadas en la infancia lleguen a la preadolescencia, se suprima la vacunación en esta etapa.

La administración sistemática en lactantes de la vacuna frente a la hepatitis B, está en vías de introducción en todos los países incluidos en el Programa Ampliado de Vacunaciones de la Organización Mundial de la Salud, por lo que son solamente los países del Norte de Europa, debido a la baja prevalencia de portadores del antígeno de superficie, los que la aplican, a veces con escaso éxito, únicamente en los sujetos de riesgo.

Vacunación frente al *Haemophilus influenzae* tipo b

Todas las Comunidades Autónomas la tienen incluida en sus calendarios sistemáticos, bien utilizando como transportador proteico la CRM₁₉₇ o el toxoide tetánico. La pauta utilizada es la de tres dosis, a los 2, 4 y 6 meses, utilizando vacunas combinadas con DTPE o con DTPa. Todas ellas administran un recuerdo durante el segundo año de la vida. Tal como se ha observado en otros países, parece que las tres dosis de la primovacuna son suficientes para proporcionar una óptima protección, aunque algunos estudios sugieren que por lo menos con la pauta de 2, 3 y 4 meses, quizás fuera necesario proporcionar un «booster» en el segundo año, máxime cuando la cantidad de anticuerpos, que no la calidad ni la memoria inmunológica, decaen cuando se utilizan vacunas combinadas con tos

ferina acelular. La introducción el pasado año de un programa de «catch-up» en niños de 6 meses a 4 años en el Reino Unido, bien podría estar motivada por una memoria inmunológica «imperfecta». No obstante, sea cual sea la pauta que se utilice, sería conveniente seguir monitorizando la aparición de enfermedad invasora por *H influenzae* tipo b en edades tardías de la infancia, e incluso la aparición de otros serotipos.

Todos los países de nuestro entorno la tienen incluida en sus calendarios, bien con 3 dosis en el primer año, con o sin recuerdo posterior, o bien con 2 dosis en el primer año y un recuerdo en el segundo. Los países africanos (excepto Gambia y Sudáfrica), los del Este de Asia y algunos del Este de Europa aún no la administran, aunque la Organización Mundial de la Salud trabaja denodadamente para conseguir su inclusión.

Vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis)

En España, todas las Comunidades utilizan una pauta de dos dosis de vacuna triple vírica, con el objeto de aminorar los fallos primarios de vacunación, fundamentalmente de sarampión. La primera se administra entre los 12 y los 15 meses y la segunda entre los 3 y 6 años de vida. Mientras que unas han practicado una vacunación de «captura» en niños hasta los 11 años con la segunda dosis, para reducir rápidamente la bolsa de susceptibles que quedan tras la primera dosis, otras han optado por alcanzar ese objetivo en varios años. En cualquier caso, todas ellas se encuentran en disposición de alcanzar el objetivo de eliminación del sarampión antes de la fecha prevista por la Organización Mundial de la Salud para la Región Europea.

Las coberturas para ambas dosis son muy altas, lo que se refleja en que en los últimos años ha decrecido espectacularmente las declaraciones de sarampión. En el año 2002 se confirmaron en el laboratorio 64 casos (tasa de 0,18/100.000 habitantes), de los que 9 han sido importados (Italia, Pakistán, Alemania, Corea del norte y Ucrania). En Almería, en el primer trimestre del 2003, se declaró una importante epidemia de sarampión que afectó mayoritariamente a población de 16 a 35 años. A primeros de abril de ese año, el número de casos confirmados ascendía a 97. El análisis genotípico apunta a que el virus procedía de las regiones centrales de África. Hasta esa fecha se habían administrado 36.756 dosis de vacuna triple vírica, habiéndose controlado el brote con gran rapidez.

En Europa se han declarado muy recientemente brotes epidémicos de sarampión, algunos muy virulentos, como consecuencia de las coberturas de vacunación que en algunos países no sobrepasan el 80% (República de Irlanda, Suiza, Alemania, Italia, Reino Unido y Holanda). Estas bajas coberturas vienen motivadas por el amplio eco que han tenido en los medios de comunicación, las noticias que han intentado, sin éxito, asociar la vacuna antisarampionosa con enfermedades inflamatorias intestinales y con trastornos de conducta en los lactantes.

La evolución de la incidencia de rubeola en España lleva un camino claramente descendente desde el último brote epidémico de 1996, con 138 casos declarados en 2002 (tasa de 0,35/100.000 habitantes), mientras que también desciende la parotiditis pero no tan marcadamente (4.515 casos en 2002 frente a 7.767 en 2001).

Vacuna antimeningocócica conjugada C

La vacuna conjugada frente a *N meningitidis* serogrupo C ya forma parte de los calendarios rutinarios de vacunación en todas las Comunidades, en pauta de tres dosis, a los 2, 4 y 6 meses de vida. Además, todas han realizado una vacunación de «captura» para los nacidos a partir de 1995 y, algunas la han ampliado hasta los individuos de 20 años. Los resultados observados desde el año 2000 en que se introdujo la vacunación sistemática del lactante, han sido muy alentadores, pues se ha pasado de 411 casos en la temporada 1999/2000 a 231 en la temporada 2001/2002, la mayoría de los de esta última en adolescentes.

El preparado utilizado en todas las Comunidades es el que conjuga el polisacárido capsular con CRM₁₉₇ o con toxoide tetánico. En un futuro inmediato es probable que pueda generalizarse la utilización de este último preparado, porque su mayor inmunogenicidad permite la utilización de dos dosis en menores de 12 meses.

Tras la introducción de esta vacuna en el Reino Unido en 1999, son varios los países que la han incluido en sus calendarios además de España: República de Irlanda, Canadá, Holanda, Australia, Bélgica, Islandia y algunas regiones de Francia, Italia y Suiza.

En breve se comercializarán vacunas antimeningocócicas tetravalentes conjugadas que incluyen los cuatro serogrupos más frecuentemente implicados en la enfermedad invasora meningocócica (A, C, Y, W135).

Vacuna antihepatitis A

La edad de padecimiento de la hepatitis A continúa desplazándose hacia edades adultas al progresar el nivel higiénico, económico y socio-sanitario. En la Encuesta Nacional de Seroprevalencia de 1996, el 77.3% de la población de 30 a 39 años presentaba anticuerpos frente a la infección, mientras que en el de 10 a 14 años solamente los tenían el 4.6%. En España, según el Sistema EDO, se ha pasado de una tasa de 56,28/100.000 habitantes en 1989 a una de 1,57/100.000 en el año 2002. Según los datos del Sistema de Información Microbiológica en el trienio 1998-2000, los menores de 14 años representaban el 31% de los casos, mientras que en 1989-1991 este grupo representaba el 47%, habiendo pasado los casos de

532 en 1989 a 145 en 2000, lo que aboga a favor de un incremento en la edad media de la exposición al virus y en un descenso de la tasa de infección.

Una Comunidad Autónoma (Cataluña) y Ceuta y Melilla vacunan sistemáticamente frente a la hepatitis A. Cataluña utiliza, desde 1998, la vacuna combinada HA-HB en los preadolescentes en régimen de 3 dosis, mientras que Ceuta y Melilla emplean, desde el año 2000, una vacuna monocomponente con dos dosis en el segundo año de vida. Por otra parte, algunas Comunidades recomiendan la vacunación de los niños pequeños residentes en España que son hijos de inmigrantes de zonas endémicas, antes de viajar al país de origen de sus padres.

Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente

En ausencia de datos prospectivos globales en España sobre incidencia de enfermedad invasora en niños originada por *S. pneumoniae*, hemos de disponer de los prospectivos o retrospectivos realizados en algunas Comunidades Autónomas. Es de destacar la diferencia de hallazgos entre las Comunidades, la variabilidad interanual de la incidencia de la enfermedad invasora en una misma Comunidad, y que no en todos los estudios publicados se conocen los serotipos involucrados en el proceso. Los datos publicados referidos a la incidencia de meningitis neumocócica son los únicos que nos permiten establecer comparaciones con otras áreas o países, ya que las distintas prácticas en la actitud que se sigue con el niño aquejado de un proceso febril sin foco, no permiten las comparaciones en las incidencias de enfermedad invasora sin meningitis.

Las tasas de incidencia de meningitis neumocócica, en un estudio prospectivo, realizado entre el 1 de febrero de 2000 y el 31 de enero de 2001, en 5 Comunidades Autónomas (Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco y Navarra), varían según la Comunidad y según la edad. En menores de 12 meses, oscila entre el 22,79/100.000 de Madrid y el 6,50 de Galicia (global de las 5 CC.AA. de 17,75/100.000) y, entre los 12 y 23 meses, del 15,14/100.000 de Cataluña al 0,00/100.000 de Galicia (global de 8,39/100.000). En los menores de 5 años, la incidencia global encontrada ha sido de 6,58 casos/100.000. Como es de esperar, la incidencia disminuye considerablemente a medida que aumenta la edad.

En los Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia de meningitis neumocócica, antes de la inclusión en calendario de la vacuna heptavalente, en menores de 1 año ascendía a 10/100.000, en Alemania era de 9,7/100.000 en el año 2000 y en Inglaterra y Gales de 13,3-14,8/100.000. En ese País, se introdujo sistemáticamente en niños en el año 2000 y desde entonces la reducción de enfermedad invasora, en menores de 3 años, ha sido espectacular.

Hace 2 años se inició la comercialización en España de una vacuna antineumocócica de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19 F y 23 F) conjugada con la proteína

CRM₁₉₇, para la prevención de la enfermedad invasora en menores de 2 años. Así como la cobertura de los serotipos incluidos en la vacuna alcanza al 89% de las enfermedades invasoras en niños de 7 a 43 meses de los Estados Unidos de Norteamérica, en los países de la Unión Europea es menor, del 72% en Alemania para esas mismas edades y del 79,3% en menores de 5 años de Inglaterra y de Gales. En España, en menores de 14 años, la cobertura para las meningitis neumocócica en menores de 14 años es del 80%, asumiendo una inmunidad cruzada entre los serotipos 6A y 6B, y 19A con 19F, fenómeno éste no universalmente aceptado al menos para el serogrupo 19.

La vacuna conjugada heptavalente evita el 32,2%, el 23,4% y el 9,1% de las neumonías clínicas con radiología positiva (consolidación, empiema o infiltrado parenquimatoso) en menores de 12 meses, en menores de 24 meses y en niños de 24 a 59 meses, respectivamente.

La efectividad de la vacuna en menores de 2 años frente a cualquier otitis media confirmada por presencia de fluido en oído medio fue del 7%, del 34% frente a la otitis neumocócica de cualquier serotipo y del 57% frente a causada por los serotipos vacunales. La efectividad frente al serotipo más comúnmente aislado en España (19F) en los menores de 5 años, ascendió al 25% y frente a todos los serotipos neumocócicos aislados del 33%. A los 3,5 años de vida, los vacunados a los 2, 4, 6 y 15 meses de edad presentan una reducción en el número de visitas por otitis media del 7,8%. Su inclusión en el calendario de vacunación de los Estados Unidos de Norteamérica, y como consecuencia de la inmunidad «comunitaria» que proporciona, ha conseguido disminuir también la incidencia de enfermedad invasora en personas adultas.

En un futuro próximo se podrá disponer de una vacuna que contiene 2 serotipos adicionales (1 y 5).

Actualmente se encuentra incluida en los calendarios de Estados Unidos de Norteamérica, en 5 regiones de Canadá, en Francia, en Austria y en Sicilia (Italia).

Vacuna antivariélica

Desde 1997 el número anual de casos de varicela declarados en España se sitúa alrededor de 200.000 casos, con unas tasas por 100.000 habitantes que oscilan entre 455 y 585, con unas 1.000 hospitalizaciones anuales en menores de 4 años y 5-6 muertes anuales relacionadas con la varicela. La mortalidad es mayor en los menores de 1 año, en los adultos y en individuos inmunodeprimidos de cualquier edad. El pico de máxima incidencia aparece hacia los 4 años y más del 95% de los menores de 19 años son inmunes.

A pesar de considerarse una infección benigna, en ocasiones da lugar a complicaciones, fundamentalmente respiratorias, cutáneas y oftalmológicas. También se asocia con un número elevado de consultas ambulatorias, con un elevado consumo de preparados farmacéuticos y con altos costes sociales indirectos.

Se dispone en el mercado mundial de tres preparados vacunales, todos ellos procedentes de la cepa madre OKA (OKA VZV, OKA/Merck y OKA-RIT), que difieren en la elaboración (diferentes secuencias génicas) y en la conservación. Actualmente, se utiliza sistemáticamente en los Estados Unidos de Norteamérica, en Uruguay y en algunas provincias de Canadá y de Italia. En los Estados Unidos se introdujo en lactantes en 1996 y hasta el año 2001 no se han alcanzado coberturas superiores al 75%. En Japón y Corea, se utiliza desde hace 25 años pero con bajas coberturas. En otros países de nuestro entorno el consumo es bajo y va dirigido fundamentalmente a sujetos de riesgo, sus convivientes y en ocasiones a los preadolescentes y adultos susceptibles.

En estudios de casos/control en condiciones normales de uso, la efectividad en niños de 13 meses a 16 años seguidos durante 44 meses ha arrojado una efectividad del 85% para la varicela de cualquier intensidad y del 93-99% para las graves-moderadas, aunque en una epidemia reciente en una guardería, con coberturas de vacunación del 73%, la efectividad ha sido del 44% y del 86%, para cualquier varicela y para las moderadas-graves, respectivamente.

En los Estados Unidos, tras 5 años de uso, y como consecuencia de la reducción de la circulación del virus salvaje ha disminuido la incidencia de varicela, no solamente en vacunados sino también en todos los grupos de edad.

Las estrategias actuales de protección frente a la varicela, pasan por: 1) vacunación universal de lactantes y de preadolescentes y adultos susceptibles, 2) vacunación exclusiva de lactantes, o 3) vacunación exclusiva de preadolescentes y adultos susceptibles.

Los interrogantes que aún suscita la vacuna frente a la varicela se centran en la duración de la inmunidad en ausencia de circulación del virus salvaje («waning» inmunitario), lo que podría implicar la administración de dosis de recuerdo, y en la posibilidad de que una vacunación universal del lactante con altas coberturas iniciales pudiera provocar un incremento del herpes zoster del adulto inmune (¿para reducir ahora en el adulto el riesgo de padecer zoster, tienen que padecer ahora los niños la varicela y consecuentemente tener un riesgo incrementado de padecer zoster en la edad adulta?).

Se encuentra incluida en los calendarios rutinarios de vacunación de: Estados Unidos de Norteamérica, Corea, Japón, Australia, Uruguay, Sicilia (Italia) y en 6 regiones de Canadá. En España, a partir del año 2004, la Comunidad Autónoma de Navarra introducirá la vacuna antivariola, en régimen de dos dosis, en preadolescentes de 14 años seronegativos.

Vacunas combinadas

Disponemos en España de una gran cantidad de vacunas combinadas, cuya aplicación conlleva beneficios evidentes: 1) menor sufrimiento y ansiedad para el receptor y sus familiares, 2) menor número de visitas al puesto de vacunación, 3) mejora

de las coberturas por aumento de la aceptabilidad de los programas de vacunación, 4) menores costes de almacenamiento y transporte y, 5) menores costes por administración por reducir los actos sanitarios.

Además de los preparados tradicionales de DTP, DTPa y triple vírica, se utilizan en nuestro país las combinaciones: DTP-HB-Hib, DTP-Hib, DTPa-Hib y HA-HB. Con la reciente comercialización de las vacunas pentavalentes (DTPa-VPI-Hib) y hexavalentes (DTPa-VPI-HB-Hib), y con la reciente inclusión de la vacuna inactivada frente a la poliomielitis, es muy probable que en breve plazo se utilice al menos uno de los preparados en los calendarios de vacunación españoles.

En países próximos (Canadá, Suecia, Austria, Bélgica, Alemania, Italia, Luxemburgo, Dinamarca, Irlanda, Noruega, Suiza y Francia) ya se utilizan rutinariamente estas vacunas combinadas penta y hexavalentes y, recientemente se ha autorizado en los Estados Unidos de Norteamérica, para series primarias, la vacuna pentavalente DTPa-VPI-HB. En un futuro estarán disponibles otras combinaciones: PnC7 CRM₁₉₇-HbOC, PnC9 CRM₁₉₇-MenC CRM₁₉₇, hexavalentes con meningitis C conjugada y TV-varicela.

Calendarios vacunales en Europa

Las vacunas incluidas en los calendarios de vacunación de los países de nuestro entorno son similares a las nuestras, excepción hecha de la vacuna antimeningocócica conjugada, de la BCG, de la antipoliomielítica y de la hepatitis B en lactantes. Las edades de primovacunación se distribuyen entre los 2, 4 y 6 meses, los 2, 3 y 4 meses, los 3, 4 y 5-6 meses, los 3, 5 y 12 meses y los 2, 4 y 12 meses. Las políticas de vacunación son centralizadas (Finlandia, Reino Unido) o descentralizadas (Francia, Alemania). En algunos países ofrecen incentivos económicos a los vacunadores (Reino Unido). Los efectos adversos se declaran, en general, de una forma pasiva y, en algunos países, existe un sistema de compensación por reacciones graves tras la recepción de vacunas incluidas en calendario. En general, las vacunas se administran en el sistema público, excepto en Alemania y en Francia.

Por otra parte, en algunos países son obligatorias y no siempre están libre de coste para el receptor. Las coberturas para las series primarias en términos generales son buenas, aunque en ocasiones bajas para la triple vírica (Alemania y Francia) y para la triple bacteriana (Alemania), mientras que, como ocurre en otras latitudes, baja para los recuerdos. Los cálculos de estas coberturas son muy variables entre países, aunque se encuentra en marcha un proyecto de la Unión Europea para implantar un sistema informatizado de registro de vacunaciones.

Los calendarios infantiles actualizados de varios países europeos, se reflejan en la **Tabla 3**. En la **Tabla 4** y **5** se exponen los calendarios infantiles de vacunación de Estados Unidos de Norteamérica y de Canadá, y en las **Tablas 6, 7 y 8** la de países con alto flujo migratorio a España.

Tabla 3. Calendarios infantiles de vacunación de varios países europeos*

País	BCG	DTPa	DTPe	VPO	VPI	Hib	Hep B	MenC	TV
Austria		3,4,5,12-24 meses; 6-7,14-15 años (dTpa)		3,4,5,12-24 meses; 6-7 años	3,4,5,12-24 meses; 13 años ¹				11 meses; 4-6 años
Bélgica		2,3,4,15 meses; 5-6 años		2,3,4,15 meses; 5-6 años	2,3,4,15 meses; 11 años ¹ (Valonia); 2/13 años (Flandes) ¹			12 meses	12 meses; 10-12 años
Dinamarca		3,5,12 meses; 5 años (dTpa)		3,5,12 meses; 5 años	3,5,12 meses				15 meses; 12 años
Finlandia	Recién nacido	6-7 años	3,4,5,20 meses; 14-16 años (Td)	6,12,20 meses; 6-7 años	4,6,14 meses				14-18 meses; 6 años
Francia	Recién nacido en riesgo	2,3,4,16 meses; 10-11 años (dTpa)	2,3,4,15-18 meses ²	2,3,4,15-18 meses; 11-13 años	2,3,4,15-18 meses; 11-13 años ¹				12-18 meses; 6 años
Alemania		2,3,4,11-14 meses; 9-17 años (dTpa)	5-6 años (Td)	2,3,4,11-14 meses; 9-17 años	2,3,4,11-14 meses; 9-17 años ¹				11-14 meses; 15-23 meses
Grecia		2,4,6,18 meses ² ; 4-6 años	2,4,6,18 meses; 4-6 años	2,4,6,18 meses; 4-6 años	2,4,6 meses				15 meses, 4-6 años
Irlanda	Recién nacido en algunos distritos	2,4,6 meses; 4-5 años		2,4,6 meses; 4-5 años	2,4,6,12-15 meses			2,4,6 meses	12-15 meses, 4-5 años
Italia		3,5,11-12 meses, 5-6 años		3,5,11-12 meses; 3 años	3,5,11-12 meses				12-15 meses; 5-6 años
Luxemburgo	1 mes, en riesgo	2,3,4,11 meses	5-7, 12-15 años (Td)	2,3,4,11 meses	2,3,4,11 meses				15-18 meses; 5-7 años
Holanda		4 años	2,3,4,11 meses; 9 años (Td)	2,3,4,11 meses; 4 años	2,3,4,11 meses			14 meses	14 meses, 9 años
Noruega		3,5,11 meses	11-12 años (Td)	3,5,11 meses; 6-8,14-16 años	3,5,11 meses				15 meses, 13 años
Portugal	Recién nacido		2,4,6,15-18 meses; 5-6 años; >10 años (Td)	2,4,6 meses; 5-6 años	2,4,6,15-18 meses				15 meses; 5-6 años

Tabla 3. (Continuación)

País	BCG	DTPa	DTPe	VPO	VPI	Hfb	Hep B	MenC	TV
Suecia		3,5,12 meses	10 años (TD)		3,5,12 meses; 6 años	3,5,12 meses			18 meses, 12 años
Suiza		2,4,6,15 meses; 4-7 años	11-15 años (Td)		2,4,6,15-24 meses; 4-7 años	2,4,6,15 meses	11-15 años		12,15-24 meses
Reino Unido	Recién nacido en riesgo	3-5 años	2,3,4 meses; 1,3-18 años (Td)	2,3,4 meses; 3,5,13-18 años		2,3,4 meses		2,3,4 meses	12-15 meses; 3-5 años
Chipre			2,4,6,15-20 meses; -6 años	6,18-20 meses; 4-6 años	2,4 meses	2,4,6,12-18 meses	2,4,8-12 meses		13-15 m; 4-6 años
República Checa	4 días-6 semanas		2,4,6,15-20 meses; 4-6 años	10 semanas- 14 meses ³ ; 14-26 meses ⁴ ; 13 años		9-12,13-16, 17-20 semanas; 18-20 meses	9-12, 13-16 semanas; 9 meses		15,21-25 meses
Estonia	Recién nacido		3,4,6 meses; 2 años	3,4,6 meses; 2,7 años			0,1,6 meses; 13-14 años ¹		12 meses, 13 años
Hungría	Recién nacido		3,4,5 meses; 3,6 años	4,5,15 meses; 3,6 años	3 meses	2,4,5,15 meses	14 años		15 meses; 11 años
Islandia		3,5,12 meses; 5 años			3,5,12 meses; 14 años	3,5,12 meses		6-8 meses	18 meses, 12 años
Letonia	4-5 días		3,4,6,18 meses	18 meses-7-14 años	3,4,6 meses	3,4,6 meses	0,1,6-8 meses		18 meses,7 años
Lituania	2-3 días		3,4-5, 6,18 meses	6-7,12 años	3,4-5,18 meses	3,4-5,6,18 meses	0,1,6 meses, 12 años ¹		15 meses, 6-7 años
Polonia	Recién nacido; 12 meses	6 años	2,3-4,5, 16-18 meses	6-7,13-14 meses; 7 años	3-4,5 meses		0,2,6-7 meses		13-14 meses; 7 años ²
Eslovaquia	Recién nacido		3,5,11 meses; 3,6 años	3,5,17,19 meses; 12 años	3,5,11 meses		3,5,11 meses		15 meses, 12 años
Eslovenia	Recién nacido	3,4,5,12-18 meses		3,4,5,12-18 meses		3,4,5,12-18 meses	6-7 años		12-18 meses; 6-7 años

* Los calendarios nacionales están sujetos a cambios continuos. Francia y Austria recomiendan la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente.

¹ «Catch up» para adolescentes.

² Régimen preferido.

³ Dos dosis: 1.ª y 2.ª administradas en marzo y mayo.

⁴ Dos dosis: 3.ª y 4.ª administradas en marzo y mayo.

Tabla 4. Calendario de vacunación infantil y del adolescente de los Estados Unidos de Norteamérica (enero-junio 2004)*

Vacuna	Nacimiento	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	2 años	4-6 años	11-12 años	13-18 años
Poliomielitis			VPI	VPI		VPI				VPI		
DTPa			DTPa	DTPa	DTPa		DTPa			DTPa	Td	
Hib			Hib	Hib	Hib		Hib					
TV						TV1				TV2		
HB	HB ¹		HB			HB					Si no recibida previamente	
Neumocócica conjugada			PnC	PnC	PnC	PnC						
Varicela						VARICELA		VARICELA (para susceptibles)				
Hepatitis A										En áreas seleccionadas		
Gripe								Con factores de riesgo y sus contactos domiciliarios				

¹ La dosis del nacimiento siempre para los recién nacidos de madre portadora de AgsHB y de «status» al antígeno desconocido. La segunda dosis la recibirán entre el 1.º y 2.º mes y la tercera no antes de los 6 meses.

* Disponible: <http://www.cisimmunize.org/2004IZSchedule.pdf>

Tabla 5. Calendario de vacunación infantil y del adolescente de Canadá (2002)

Vacuna	Nacimiento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	4-6 años	14-16 años
Poliomielitis		VPI	VPI	VPI (opcional)		VPI	VPI	
DTPa		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa	Tdpa ¹
Hib			Hib	Hib	Hib	Hib		
TV					TV1		TV2	
Hepatitis B								Lactancia o preadolescencia (9 a 13 años)
Varicela					VAR ²			
Neumocócica conjugada		PnC ³	PnC	PnC	PnC			
Meningocócica C conjugada		MenC C ⁴	MenC C	MenC C				

¹ Vacuna financiada por el sistema público en: Newfoundland-Labrador, Northwest Territories y Nunavut.

² Vacuna financiada por el sistema público en: Alberta, Nova Scotia, Prince Edward Island, Northwest Territories y Nunavut.

³ Vacuna financiada por el sistema público en: Alberta y Nunavut.

⁴ Vacuna financiada por el sistema público en: Alberta y Québec.

Tabla 6. Calendario infantil de vacunación de Ecuador

Vacuna	Nacimiento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	6 años	10 años
Poliomielitis		VPO	VP0	VPO		VPO		
DTP		DTP	DTP	DTP		VPO		
TV					TV			
Hepatitis B	Recién nacido	HB		HB				
BCG	Recién nacido						BCG	
Fiebre amarilla						FA		FA

Tabla 7. Calendario infantil de vacunación de Marruecos

Vacuna	Nacimiento	6 semanas	10 semanas	14 semanas	9 meses	12 meses	18 meses	5 años	10 años
Poliomielitis	VPO	VPO	VP0	VPO			VPO		
DTP		DTP	DTP	DTP			DTP		
TV						TV		TV	
Hepatitis B	Recién nacido	HB			HB				
BCG	Recién nacido								
Hib		Hib	Hib	Hib					

Tabla 8. Calendario infantil de vacunación de la República Dominicana

Vacuna	Nacimiento	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	5 años	10 años
Poliomielitis		VPO	VP0	VPO			VPO		
DTP		DTP	DTP	DTP			DTP		
TV					Sarampión				
Hepatitis B	HB	Hb	Hb						
BCG	Recién nacido							BCG	
Hib		Hib	Hib	Hib					

Calendarios recomendados por Asociaciones profesionales

En nuestro País, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría emite, periódicamente, unas recomendaciones de vacunación en niños. La última actualización, correspondiente a 2003, se expone en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría (2003)

Vacuna	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	15-18 meses	2 años	3-6 años	11-12 años	13-15 años
Poliomielitis	VPI	VPI	VPI		VPI		VPI		
DTP	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		Td o dTpa
Hib	Hib	Hib	Hib		Hib				
TV				TV			TV		
HB	HB ¹	HB	HB						HB 3 dosis ²
Meningitis C	MeCC	MenCC	MenCC						
Varicela				Varicela				Varicela (susceptibles)	
Neumocócica conjugada	PnC	PnC	PnC	PnC					

¹ Se consideran válidas las pautas: 0, 2 y 6 meses o 2, 4 y 6 meses. En recién nacidos de madre portadora con pauta 0, 1 y 6 meses.

² «Catch up» para los no vacunados con anterioridad.

Para los adultos, también algunas sociedades han elaborado calendarios, como el que se expone en las **Tablas 10** y **11**, fruto del consenso del «Advisory Committee on Immunization Practices», la «American Academy of Family Physicians», el «American College of Obstetricians and Gynecologist», el «American College of Physicians-American Society of Internal Medicine» junto con la «Infectious Disease Society of America». Para las embarazadas, el «Advisory Committee on Immunization Practices» también recomienda un calendario de vacunación (**Tabla 12**).

Tabla 10. Calendario de vacunación del adulto. Estados Unidos de Norteamérica (2003/2004)

Vacuna	Grupo de edad		
	19-49 años	50-64 años	≥ 65 años
Tétanos-difteria tipo adulto	1 recuerdo cada 10 años ¹		
Gripe	1 dosis anual para personas con indicación médica u ocupacional o de sus contactos	1 dosis anual	
Neumocócica polisacárida 23	1 dosis para personas con indicación médica (1 revacunación en situaciones de inmunosupresión)		1 dosis para los no vacunados ²
Hepatitis B	3 dosis (0, 1-2, 4-6 meses) para personas con indicación médica, ocupacional o por conductas		
Hepatitis A	2 dosis (0, 6-12 meses) para personas con indicación médica, ocupacional o por conductas		
Triple vírica	1 dosis si historia no fidedigna de vacunación previa; 2 dosis para personas con riesgo ocupacional, geográfico u otras indicaciones ³		
Varicela	2 dosis (0, 4-8 semanas) para susceptibles ⁴		
Meningocócica polisacárida A, C, Y, W ₁₃₅	1 dosis para personas con indicación médica o viajeros al África Subsahariana o a La Meca		

¹ El American College of Physicians Task Force on Adult Immunization propone una segunda opción: una dosis única de Td a los 50 años para aquellos que hayan completado las series pediátricas completas, incluyendo las dosis de los preadolescentes.

² Una revacunación si se vacunaron hace más de 5 años y tenían menos de 65 años en la primovacuna.

³ 2 dosis de triple vírica sin historia de vacunación previa y una de las siguientes condiciones: exposición reciente al sarampión o estar en un ambiente epidémico, estudiantes en instituciones universitarias, trabajadores anitarios y viajeros susceptibles a países donde el sarampión es endémico. 1 dosis de triple vírica es suficiente para proteger frente a la parotiditis. Administrar una dosis de triple vírica para mujeres con historia no fidedigna de vacunación previa de rubéola (recomendar evitar embarazo en las 4 semanas posteriores a la vacunación).

⁴ Para aquellos sin historia fidedigna de padecimiento previo de varicela o sin evidencia serológica de infección por virus varicela-zóster (recomendar evitar embarazo en las 4 semanas posteriores a la vacunación).

Tabla 11. Calendario de vacunación para adultos con condiciones médicas especiales. Advisory Committee on Immunization Practices (2003)

	Tétanos-difteria	Gripe	PnPS23	Hepatitis B	Hepatitis A	Triple vírica	Varicela
Embarazo	Sí	Si embarazo durante el 2.º o 3.º trimestre de la temporada gripal	Si condiciones médicas o de exposición	Si condiciones médicas o de exposición	Si condiciones médicas o de exposición	Contraindicada	Contraindicada
Diabetes, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, hepatopatía crónica, alcoholismo crónico	Sí	Por encima de los 50 años	El asma es una indicación para vacunar de gripe, no de PnPS23	Si condiciones médicas o de exposición	Para todos aquellos con hepatopatía crónica	«Catch-up» si indicado	«Catch-up» si indicado
Inmunodeficiencias, leucemias, linfomas, terapia con inmunosupresores, radiación	Sí	Sí	Revacunar con 1 dosis 5 años tras la vacunación inicial	Si condiciones médicas o de exposición	Si condiciones médicas o de exposición	Contraindicada	Se pueden vacunar las inmunodeficiencias humorales, no las celulares
Fallo renal, hemodializados, receptores de factores de coagulación	Sí	Sí	Revacunar con 1 dosis 5 años tras la vacunación inicial	Vacuna con formulación especial. AntiHBs anual. 1 dosis si es <10 mUJ/ml	Si condiciones médicas o de exposición	«Catch-up» si indicado	«Catch-up» si indicado
Asplenia y déficits de factores terminales de complemento	Sí	Sí	Revacunar con 1 dosis 5 años tras la vacunación inicial. Vacuna antimeníngeo-cócica. Vacunar 2 semanas antes de cirugía.	Si condiciones médicas o de exposición	Si condiciones médicas o de exposición	«Catch-up» si indicado	«Catch-up» si indicado
VIH	Sí	Sí	Revacunar con 1 dosis 5 años tras la vacunación inicial. Vacunar precozmente cuando sean mayores los CD4	Sí	Si condiciones médicas o de exposición	No administrar cuando inmunosupresión grave	Contraindicada

Tabla 12. Guía de vacunación en embarazadas. Advisory Committee on Immunization Practices (2003)

Vacuna	Debe considerarse si está indicada	Contraindicada durante el embarazo	Recomendación especial o ausente
RUTINARIAS			
Hepatitis A			El riesgo teórico asociado con la vacunación debe sopesarse con el riesgo del padecimiento
Hepatitis B	SÍ		
Gripe	SÍ		
Sarampión		SÍ	
Parotiditis		SÍ	
Neumocócica polisacárida 23			Su seguridad durante el primer trimestre no se ha evaluado, aunque en administraciones inadvertidas no ha habido efectos adversos en el recién nacido
VPI			Su seguridad durante el primer trimestre no se ha evaluado, aunque en administraciones inadvertidas no ha habido efectos adversos en el recién nacido
Rubeola		SÍ	
Tétanos-difteria tipo adulto	SÍ		
Varicela		SÍ	
NO RUTINARIAS			
Carbunco			El riesgo asociado con la vacunación debe sopesarse con el riesgo potencial del feto
Encefalitis Japonesa			No administrar rutinariamente durante el embarazo
Meningocócica polisacárida A, C, Y, W ₁₃₅	SÍ		
Rabia	SÍ		
Typhim Vi o Ty21a			No hay datos de seguridad en el embarazo
Viruela			Vacunar si exposición cierta
Fiebre amarilla			Vacunar si es inevitable el viaje a zona endémica y existe alto riesgo de exposición

Bibliografía

- American College of Obstetrician and Gynecologist. «ACOG Committee Opinión No.282. immunization during pregnancy». *Obstet Gynecol* 2003;101: 207-212
- Advisory Committee on Immunization Practices. «Recommended childhood and adolescent immunization schedule». *MMWR QuickGuide* 2003; 52 (4).
- Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule-United States, 2003-2004 and recommended immunizations for adults with medical conditions United States, 2003-2004. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.pdf>
- Advisory Committee on Immunization Practices. Guidelines for vaccinating pregnant women. Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/publications/preg_guide.pdf
- BANATVALA J, VAN DAMME P, OEHEN S. «Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory». *Vaccine* 2001; 19: 877-885.
- BLACK S, SHINEFIELD H., FIREMAN B, LEWIS E, RAY P, HANSEN J et al. «Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children». Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
- BLACK S, SHINEFIELD H., LING S, HANSEN J, FIREMAN B, SPRING D et al. «Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia». *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810-815.
- CAMPBELL J, EDELMAN R, KING J, PAPA T, RYALL R, RENNELS M. «Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults». *J Infect Dis* 2002; 186:1848-1851.
- CAMPINS-MARTÍ M, CHENG H, FORSYTH K, GUISO N, HALPERIN S, HUANG L et al. «Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration». *Vaccine* 2002; 20: 641-646.
- CASADO J, FENOLL A, ARISTEGUI J, RODRIGO C, MARTINÓN J, BERRÓN S et al. «Meningitis neumocócica en niños españoles. Incidencia, serotipos y resistencia antibiótica». Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 295-300.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Pertussis outbreak among adults at an oil refinery- Illinois, august-October 2002». *MMWR* 2003;52:1-3.
- Chief Medical Officer, Chief Nursing Officer and Chief Pharmaceutical Officer. PL/CMO/2002/4. Update on immunisation issues. Disponible en: <http://www.doh.gov.uk/cmo/letters/cmo0204.htm>
- CHOO S, SEYMOUR L, MORRIS R, QUATAERT S, LOCKHART S, CARTWRIGHT K, FINN A. «Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in United Kingdom infants». *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:854-862.
- COCHI S, SUTTER R, AYLWARD B. «Possible global strategies for stopping polio vaccination and how they could be harmonized». *Dev Biol (Basel)* 2001; 105: 153-158.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. «Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003». *An Esp Pediatr* 2003; 58: 257-262.
- EDMUNDS W, BRISSON M, MILLER E. «Varicella vaccination: a double-edged sword?». *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 185-186.
- ESKOLA J, KILPI T, PALMU A, JOKINEN J, HAAPAKOSKI J, HERVA E et al. «Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media». *N Eng J Med* 2001; 344: 403-409.
- FENOLL A, JADO I, VICIOSO D, BERRÓN S, YUSTE J, CASAL J. «*Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999». *Acta Paediatr* 2000; 435: 44-50.

- GALIL K, LEE B, STRINE T, CARRAHER C, BAUGHMAN A, EATON M, MONTERO J et al. «Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination». *N Eng J Med* 2002; 347:1909-1915.
- GILBERG S, NJAMKEPO E, PARENT DE CHATELET I, PARTOUCHE H, GUEIRARD P, GHASAROSIAN Ch et al. «Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage». *J Infect Dis* 2002; 186: 415-418.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. «Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?». *Lancet* 2000; 355: 561-565.
- FIREMAN B, BLACK S, SHINEFIELD H, LEE J, LEWIS E, RAY P. «Impact of the pneumococcal conjugate vaccine in otitis media». *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 10-16.
- FITZSIMONS D, FRANCOIS G, EMIROGLU N, VAN DAMME P. «Combined hepatitis B vaccines». *Vaccine* 2003; 21: 1310-1316.
- HULL H. «The future of polio eradication». *Lancet Infect Dis* 2001;1:299-303.
- HULL H, AYLWARD B. «Invited commentary: the scientific basis for stopping polio immunization». *Am J Epidemiol* 1999; 150:1022-1025.
- KILPI T, AHMAN H, JOKINEN J, LANKINEN K, PALMU A, SAVOLAINEN H et al. «Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomised, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children». *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1155-1164.
- KLUGMAN K, MADHI S, HUEBNER R, KOHBERGER R, MBELLE M, PIERCE N. «A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection». *N Eng J Med* 2003; 349: 1341-1348.
- Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. 1996. Madrid.
- MACLENNAN J, OBARO S, DEEKS S, LAKE D, ELIE C, CARLONE G et al. «Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy». *J Infect Dis* 2001; 183: 97-104.
- MILLER E, SALISBURY D, RAMSAY M. «Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story». *Vaccine* 2002; 20: S58-S67.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Calendario recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2003.
- NAVARRO ALONSO JA, ARISTEGUI FERNÁNDEZ J. «Perspectivas en la erradicación de las infecciones prevenibles por vacunación». *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 574-578.
- NAVARRO ALONSO JA, BERNAL GONZÁLEZ PJ. «Calendarios, coberturas vacunales y enfermedades inmunoprevenibles en países de Europa Occidental». *Vacunas* 2000; 1: 188-194.
- NAVARRO ALONSO J. «Vacunas combinadas: una nueva era». *Vacunas. Investigación y práctica* 2002; 3: S1-S6.
- NOLAN T, MCINTYRE P, ROBERTON D, DESCAMPS D. «Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine». *Vaccine* 2002; 21: 281-289.
- OLIVÉ JM. «Estrategias de eliminación del sarampión en el mundo». *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73: 597-603.
- RAMSAY M, ANDREWS N, KACZMARSKY E, MILLER E. «Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England». *Lancet* 2001; 357: 195-197.

- RENNELS M, KING J, RYALL R, MANOFF S, PAPA T, WEDDLE A. «Dose escalation, safety and immunogenicity study of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphteria conjugate vaccine in toddlers». *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 978-979.
- RENNELS M, REISINGER K, RATHORE M, CORSARO B, CHANG I, WATSON W. «Safety and immunogenicity of combined conjugate 9-valent *S pneumoniae*-meningococcal group C (9vPnC-MnCC) and *H influenzae* b-9vPnC-MnCC (HbOC-9vPnC-MnCC) vaccine». 41st ICCAC. December 16-19, 2001. Chicago, Il. Presentation number 2039.
- RICHMOND P, BORROW R, GOLDBLATT D, FINDLOW J, MARTIN S, MORRIS S et al. «Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers». *J Infect Dis* 2001; 183: 160-163.
- SCHMITT H, BOOY R, WEIL-OLIVIER C, VAN DAMME P, COHEN R, PELTOLA H. «Child vaccination policies in Europe: a report from the Summits of Independent European Vaccination Experts». *Lancet Infectious Diseases* 2003; 3: 103-108.
- Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. «Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2002». *Bol Epidemiol Sem* 2003; 11: 157-167.
- SEWARD J, WATSON B, PETERSON C, MASCOLA L, PELOSI J, ZHANG J et al. «Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000». *JAMA* 2002; 287: 606-611.
- SIBBALD B. «One country, 13 immunization programs». *JAMC* 2003; 168: 598.
- SLEEMAN K, KNOX K, GEORGE R, MILLER E, WAIGHT P, GRIFFITHS D et al. «Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications». *J Infect Dis* 2001; 183: 239-246.
- SMITHSON R. «Varicella vaccination -an ethical issue». *Commun Dis Public Health* 2002;5:343.
- Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases. EUVAC.NET. Disponible en: <http://www.euvac.net/graphics/html/EUVAC/index.htm>
- Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global «Eradication of Poliomyelitis. «Endgame» issues for the global polio eradication initiative». *Clin Infect Dis* 2002; 34: 72-77.
- VÁZQUEZ M, LARUSSA PH, GERSHON A, STEINBERG S, FREUDIGMAN K, SHAPIRO E. «The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice». *N Eng J Med* 2001;344: 955-960.
- VELASCO M, CANO R. «Vigilancia de Hepatitis A, España. Años 1997-2000». *Bol Epidemiol Sem* 2001; 9: 139.
- VON KRIES R, HERMANN M, AL-LAHMAN A, SIEDLER A, REINERT R. «Will the 7-valent pneumococcal vaccine have a similar impact on all invasive pneumococcal infections in children in Germany as in the Kaiser Permanente Trial?». *Eur J Pediatr* 2002; 161: S140-S143.
- WHITNEY C, FARLEY M, HADLER J, HARRISON L, BENNET N, LYNFIELD R et al. «Decline of invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine». *N Eng J Med* 2003; 348: 1737-1746.
- WIRSING VON KÖNIG C, HALPERIN S, RIFFELMAN M, GUIISO N. «Pertussis of adults and infants». *Lancet Infectious Diseases* 2002; 2: 744-750.
- WOOD D, SUTTER R, DOWDLE W. «Stopping poliovirus vaccination after eradication: issues and challenges». *Bull World Health Organ* 2000; 78: 347-357.
- World Health Organization. «Certification of poliomyelitis eradication. European Region, June 2002». *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77: 221-224.

World Health Organization. Vaccines, Immunization and Biologicals. WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. 2002 Global Summary. Immunization Profiles. Disponible en: <http://www11.who.int/vaccines/globalsummary/Immunization/CountryProfileResult.cfm>

Recursos en Internet

<http://www.aev.es/aev/html/necesita/calVac.htm>

<http://www.euvac.net/graphics/html/EUVAC/index.html>

<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/calendario.htm>

http://www.todosvacunados.com/calendario_paises/indice_paises.htm

<http://193.146.50.130/vacunab/GLOSARIO.htm>

Preguntas

¿En qué Comunidad Autónoma se administra la vacuna triple vírica a los 12 meses?

País Vasco

¿Está generalizado el uso de la vacuna antimeningocócica conjugada C en toda Europa?

Solamente la tienen introducida en sus calendarios sistemáticos de vacunación unos pocos países: España, Reino Unido, Irlanda, Bélgica, Holanda e Islandia

¿Qué requisitos debe cumplir un calendario de vacunaciones?

Eficacia, seguridad, sencillez, aceptación, unificación y actualización periódica

¿Qué Comunidades Autónomas vacunan sistemáticamente frente a la Hepatitis A?

Cataluña, Ceuta y Melilla

Calendario vacunal recomendado en el adolescente

José Antonio Navarro Alonso

Los programas de vacunación tradicionalmente se han enfocado hacia los lactantes y niños, lo que indudablemente ha conseguido que, en este grupo etario, disminuya ostensiblemente la frecuencia de muchas enfermedades prevenibles mediante vacunación. Sin embargo, muchos adolescentes (edades comprendidas entre los 11 y 21 años según la «American Medical Association» y la «American Academy of Pediatrics», entre los 10 y 19 años según la Organización Mundial de la Salud, y entre los 11 y 18 años según la Asociación Española de Pediatría), continúan enfermando de patologías infecciosas frente a las que se dispone de eficaces vacunas: hepatitis B, varicela, sarampión y rubéola. La ausencia de programas dirigidos específicamente a esta población pudieran explicar, al menos parcialmente, este fenómeno. En muchos aspectos los adolescentes constituyen una población «olvidada». Además, la adolescencia presenta ciertos retos para la vacunación, relacionados fundamentalmente con estilos de vida.

Hasta hace bien poco, un número relativamente escaso de vacunas tenían potencial para su administración en esta edad, como el tétanos y la rubéola para adolescentes en edad fértil. Ya más recientemente, han adquirido una importancia capital la vacuna triple vírica, la vacuna tétanos/difteria tipo adulto, la de tétanos/difteria tipo adulto/tos ferina acelular de carga reducida, la de hepatitis A y B, la de gripe, la antineumocócica y la antivaricelosa.

La decisión de qué tipo de vacunas administrar en la adolescencia dependerá de dos factores: a) inmunológicos y b) logístico-financieros, y el como utilizarlas dependerá de los objetivos estratégicos («catch-up» o erradicación). A continuación, será necesario determinar la edad a la que se deben administrar, que se verá influenciada por la incidencia específica por edad, la respuesta a las vacunas según la edad, la compatibilidad con otros preparados y el riesgo de complicaciones.

Las estrategias de captación no son fáciles y, tradicionalmente, se centran en la vacunación en el ámbito docente o en las visitas rutinarias al sistema sanitario. En cualquiera de los dos casos, las coberturas alcanzadas en España y en países de nues-

tro entorno son muy desalentadoras, como se pone de manifiesto cuando se observa tanto la captación para las vacunas rutinarias (Td) como la obtenida en las campañas extraordinarias de vacunación (meningocócica polisacárida simple A+C de 1997 y meningocócica conjugada C en algunas Comunidades Autónomas).

Las estrategias que parece más apropiadas pasarían por:

1. Integrar las vacunaciones del adolescente con otros servicios preventivos de salud que se deben ofertar a esta población (fomento de conductas saludables y despistaje de condiciones biomédicas, del comportamiento y emocionales).
2. Formación específica de sanitarios de Atención Primaria, Atención Especializada y Urgencias, incluyendo a los servicios de medicina deportiva.
3. Inclusión de programas de salud específicos en la escuela.
4. Flexibilidad en las pautas y fácil accesibilidad a los puestos de vacunación.

Vacunas sistemáticas recomendadas en la adolescencia (Tabla 1)

Hepatitis B

La mayoría de los individuos en países occidentales de infectan de hepatitis B en la adolescencia o en la edad adulta temprana, por lo que cobra especial importancia la vacunación a esta edad. Se vacunarán todos aquellos que no hayan recibido esta vacuna durante la niñez y muy especialmente aquellos que integren los siguientes grupos:

1. Viajeros a áreas endémicas en periodos superiores a 6 meses.
2. Adictos a drogas por vía parenteral previa realización de marcadores de infección.
3. Contactos íntimos de portadores de antígeno de superficie de hepatitis B.
4. Varones homosexuales o con contactos sexuales múltiples.
5. Alumnos de ciencias socio sanitarias.
6. Hemodializados y receptores de hemoderivados.
7. Institucionalizados en instalaciones de disminuidos psíquicos.

La pauta tradicional es la de tres dosis administradas a los 0, 1-2 y 4-6 meses, aunque debido a la dificultad en que acudan a los puestos de vacunación para las dosis sucesivas, es muy importante recordar que los «lapsus» en la vacunación no implican la reanudación de la serie entera ya que se consiguen títulos efectivos cuando entre la primera y la tercera transcurre más de un año. Si la serie vacunal se interrumpe tras la primera dosis, la segunda se administrará lo antes posible y se separará la segunda de la tercera dos meses, como mínimo. Si es la tercera dosis la que se ha demorado, se inoculará lo antes posible.

Debido a la a veces escasa aceptación de los programas de vacunación por los adolescentes existe, en otros países, una pauta alternativa de 0 y 4-6 meses (solo válida con HBVaxpro de 10 microgramos en escolares de 11 a 15 años). En este caso, el retraso en la recepción de la segunda dosis no requiere tampoco el reinicio de la serie y,

en aquellos que hubieran comenzado con una dosis de 5 microgramos, continuarán con las dos dosis restantes de vacuna con los mismos 5 microgramos. Aunque no aprobadas otras pautas, se han publicado trabajos con esquemas de vacunación a los 0, 12 y 24 meses con excelentes perfiles de inmunogenicidad y seguridad (este esquema no sería válido para situaciones en las que se requiriera protección inmediata).

Varicela

Aunque más del 90% de los casos de varicela se producen en la infancia, el mayor número de complicaciones, incluida la muerte, se registran en los mayores de 15 años. La vacuna está autorizada en España para administrar a todos aquellos sujetos sanos con 13 o más años con serología negativa, aunque en otros países la ausencia de historia de padecimiento previo de la enfermedad ya es una indicación de vacunación, por no existir riesgo incrementado de efectos secundarios en los previamente inmunes. El valor predictivo positivo de una historia de padecimiento en adolescentes y adultos jóvenes se encuentra alrededor del 90%, mientras que el valor predictivo negativo de una historia negativa o incierta de padecimiento es del 45-55% en adolescentes.

Los menores de 13 años, una dosis de vacuna induce anticuerpos protectores en más del 95% de receptores. Los niños de ≥ 13 años deberán recibir dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de 4 a 8 semanas.

Aunque no se ha demostrado que sea teratogénica, al ser una vacuna viva atenuada está contraindicada en embarazadas o en aquellas que pudieran estarlo en las 4 semanas siguientes.

Sarampión, rubéola, parotiditis (vacuna triple vírica)

La vacuna triple vírica se introdujo en España a principios de los años ochenta, pero no se alcanzaron buenas coberturas hasta mediados de dicha década. Como consecuencia de la aparición de casos de sarampión y parotiditis en vacunados en el primer año de vida por fallos primarios de vacunación, se incluyó una segunda dosis en los calendarios, inicialmente a los 11-13 años para rebajarla más adelante a los 3-6 años. Aún así, todavía podría ocurrir que algunos sujetos en las últimas etapas de la adolescencia pudieran ser susceptibles a cualquiera de las tres enfermedades, por lo que se recomienda administrar una dosis de vacuna a todos aquellos adolescentes que aporten documentación de la recepción de una sola dosis de vacuna triple vírica. En el caso de no haber recibido ninguna dosis o alguna por debajo del año de vida (población inmigrante), se deben de administrar dos dosis con un intervalo mínimo entre ellas de 4 semanas.

Aunque no se ha demostrado que sea teratogénica, al ser una vacuna viva atenuada está contraindicada en embarazadas o en aquellas que pudieran estarlo en las 4 semanas siguientes.

Tabla 1. Vacunaciones recomendadas en el adolescente

Vacuna	Dosis	Comentarios
Hepatitis B	3 dosis (0,1-2 y 4-6 meses).	Existen pautas alternativas no aprobadas en España.
Varicela	2 dosis separadas por 4 semanas.	Para adolescentes seronegativos a la varicela. Contraindicada en el embarazo. Contraindicado el embarazo en las 4 semanas siguientes.
Triple vírica (SRP)	1 dosis si recepción previa de una dosis de vacuna triple vírica. 2 dosis si no recepción previa de ninguna dosis.	Contraindicada en el embarazo. Contraindicado el embarazo en las 4 semanas siguientes.
Tétanos-difteria tipo adulto	1 dosis a los 12-14 años. Recuerdos cada 10 años.	Se puede administrar como dTpa.
Neumocócica 23 valente	1 dosis.	Para adolescentes en grupos de riesgo.
Hepatitis A	2 dosis en régimen de 0 y 6-12 meses.	Se puede administrar combinada con la hepatitis B, en régimen de 0, 1 y 6 meses.
Gripe	1 dosis anual.	Indicada para adolescentes en grupos de riesgo.
Meningocócica conjugada C	1 dosis.	Sistemáticamente en algunas CCAA. En situaciones de riesgo en otras CCAA.

Tétanos, difteria, tos ferina

El resurgimiento de la difteria en algunos países de la antigua Unión Soviética y la aparición de casos esporádicos en la Unión Europea, enfatiza la conveniencia de mantener una inmunidad adecuada en los adolescentes y adultos, a pesar de que desde hace más de ocho años en España se recomienda la vacunación frente al tétanos y a la difteria a los 14-16 años, con recuerdos periódicos cada 10 años.

En caso de no haber recibido ninguna vacuna con anterioridad, se recomienda la administración de 3 dosis de Td, con pauta de 0, 1 y 6-12 meses, con recuerdos periódicos cada 10 años.

Debido a que la inmunidad evocada por la vacuna antitosferinosa es de corta duración, se está asistiendo a una creciente notificación de casos de tos ferina en adolescentes y adultos jóvenes, en los que la enfermedad puede que no sea grave, pero sí pudieran comportarse como reservorios de *B pertussis* para los lactantes, en los que la tos ferina genera morbilidad importante. Por ello, es probable que

en un futuro no muy lejano se introduzca la vacuna dTpa (difteria tipo adulto, tétanos y tos ferina acelular de carga reducida) en los calendarios sistemáticos de vacunación del adolescente, en sustitución de la actual Td, tal como ya ocurre en países de nuestro entorno.

Otras vacunas adicionales

Vacuna antigripal

Un número importante de adolescentes pertenecen a grupos de riesgo para el padecimiento de complicaciones gripales, si embargo, muy pocos la reciben. Sería muy aconsejable, por tanto, la administración anual de la vacuna antigripal en las siguientes situaciones:

1. Padezcan trastornos crónicos pulmonares (incluyendo a los asmáticos) y cardiovasculares.
2. Residentes en instituciones de crónicos que albergan a personas de cualquier edad con patologías crónicas.
3. Han precisado seguimiento médico regular u hospitalización durante el año anterior como consecuencia de enfermedades metabólicas crónicas (incluida la diabetes mellitus), de patología renal, de hemoglobinopatías o por inmunosupresión.
4. Se encuentran recibiendo tratamiento prolongado con aspirina.
5. Mantengan contacto próximo con personas que se encuentren en algunos de los supuestos anteriores o con mayores de 65 años.

Además, pudiera considerarse la vacunación de aquellos adolescentes que residan en instituciones académicas cerradas.

Vacuna antineumocócica polisacárida

Los adolescentes que pertenezcan a uno de los siguientes grupos de riesgo deberían recibir la vacuna antineumocócica polisacárida simple de 23 serotipos:

1. Asplenia anatómica o funcional (incluyendo la drepanocitosis). 2. Fístulas de líquido cefalorraquídeo. 3. Síndrome nefrótico. 4. Situaciones asociadas con inmunosupresión, incluyendo a la infección por el HIV. 5. Enfermedades crónicas cardiovasculares y pulmonares, excluyendo el asma. 6. Diabetes mellitus. 7. Hepatopatías crónicas incluyendo la cirrosis por alcoholismo. 8. Fallo renal crónico. 9. Pacientes que han recibido un implante coclear o sean candidatos a recibirlo.

Se recomienda la revacunación, con una sola dosis, y a partir de los cinco años de la primovacuna, a los adolescentes que tengan un riesgo alto de padecer infecciones neumocócicas graves y en los que probablemente tengan una caída rápida de los anticuerpos circulantes. En estos casos se incluye a:

1. Asplenia anatómica o funcional.
2. Drepanocitosis.
3. Infección por el HIV.
4. Enfermedad de Hodgkin.
5. Mieloma múltiple.
6. Fallo renal crónico.
7. Otras situaciones asociadas con inmunosupresión, incluidos los que vayan a recibir un trasplante de órgano sólido.

Vacuna contra la hepatitis A

En España, las circunstancias epidemiológicas referidas a esta enfermedad han cambiado sustancialmente en los últimos años a medida que se han modificado las condiciones higiénicas de la población. Se ha pasado de una alta prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A en los adolescentes de la década de los setenta a una prevalencia de solo el 4.6% en escolares de 10 a 14 años y del 14.8% en la población de 15 a 19 años.

Se puede considerar la vacunación frente a la hepatitis A, sin necesidad de realizar marcadores prevacunales, en los siguientes supuestos:

1. Enfermedad hepática crónica.
2. Tratamiento con factores de la coagulación.
3. Adictos a drogas por vía parenteral.
4. Varones homosexuales.
5. Viajeros a zonas endémicas.
6. Brotes epidémicos en campamentos.
7. Residentes en instituciones cerradas para disminuidos psíquicos o centros de acogida.

La pauta de vacunación sería la de 0 y 6-12 meses. En las situaciones en las que esté indicada también la vacuna frente a la hepatitis B, podría administrarse la vacuna combinada A+B, en régimen de 0, 1 y 6 meses.

Vacuna antimeningocócica conjugada C

Debido a que una vez incluida la vacuna conjugada frente a *N meningitidis* serogrupo C en los calendarios rutinarios de vacunación, la mayoría de los casos de enfermedad invasora por esta bacteria se acumulan en la preadolescencia y adolescencia, algunas Comunidades Autónomas han efectuado campañas de «catch-up» en estas edades. Por tanto, se recomienda administrar una dosis de vacuna en los adolescentes sanos, no inmunizados previamente con esta vacuna,

que residan en aquellas CCAA y en todos aquellos que pertenezcan a los siguientes grupos de riesgo:

1. Contactos de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C. En el caso de haber recibido con anterioridad la vacuna polisacárida simple, se aconseja un intervalo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada.
2. Personas con déficit de complemento, de properdina o de factor D. En el caso de haber recibido con anterioridad la vacuna polisacárida simple, se aconseja un intervalo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada. Si la primovacunación se efectúa con vacuna conjugada, opcionalmente, se puede revacunar a partir de las 2 semanas con vacuna polisacárida simple, siempre que el receptor tenga más de 2 años.
3. Brotes epidémicos de enfermedad meningocócica por serogrupo C.
4. Convalecientes de enfermedad meningocócica por el serogrupo C, no vacunados previamente o vacunados con anterioridad con vacuna conjugada o polisacárida. En estos casos recibirán la vacuna al alta hospitalaria.
5. Adolescentes con asplenia funcional o anatómica (a ser posible de 10 a 14 días antes de la esplenectomía. Si no es posible en la fase prequirúrgica, se administrará cuando se estabilice el estado general del paciente). En el caso de haber recibido con anterioridad la vacuna polisacárida simple, se aconseja un intervalo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada. Si la primovacunación se efectúa con vacuna conjugada, opcionalmente, se puede revacunar a partir de las 2 semanas con vacuna polisacárida simple, siempre que el receptor tenga más de 2 años, para conseguir un efecto «booster».
6. Adolescentes con implantes cocleares o que estén programados para recibirlos.

Bibliografía

- Advisory Committee on Immunization Practices. «Immunization of adolescents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association». MMWR 1996; 45 (RR-13).
- Advisory Committee on Immunization Practices. «Alternative two-dose hepatitis B vaccination schedule for adolescents aged 11-15 years». MMWR 2000; 49:261.
- Advisory Committee on Immunization Practices. «Recommended childhood and adolescent immunization schedule». MMWR QuickGuide 2003; 52 (4).
- AVERHOFF F, WILLIAMS W. «Immunization of adolescent». Am Fam Physician 1997; 55: 159-167.
- BELL E. «Immunization of adolescent: reaching a forgotten population». Infect Dis Child (March 2002). Disponible en: <http://www.idinchildren.com/200203/pharmConsult.asp>
- CASSIDY W, WATSON B, IOLI V, WILLIAMS K, BIRD S, WEST D. «A randomised trial of alternative two-and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety and immunological memory». Pediatrics 2001; 107: 626-631.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Pertussis outbreak among adults at an oil refinery-Illinois, August-October 2002». MMWR 2003; 52: 1-4.

- Comité Asesor de Vacunas en Pediatría. «Vacunas en adolescentes». Manual de Vacunas en Pediatría 2001. 2.ª edición: 407-416.
- Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. 1996. Madrid.
- LIEU T, BLACK S, TAKAHASHI H, RAY P, CAPRA A, SHINEFIELD H et al. «Varicella serology among school age children with a negative or uncertain history of chicken-pox». *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 120-125.
- National Advisory Committee on Immunizations. «Immunization recommendations for cochlear implant recipients». *Canada Communicable Disease Report* 2003; 29 (ACS-2).
- RONAN K, WALLACE M. «The utility of serologic testing for varicella in an adolescent population». *Vaccine* 2001; 19: 4700-4702.
- SCHAFFER S. «The coming of age of adolescent immunization». *Pediatr Ann* 2001; 30: 342-345.
- WONG V. «Compliance of hepatitis B vaccination in patients presenting to a teenage clinic». *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 936-937.
- World Health Organization. «Adolescent immunization. Expanded Programme on Immunization and the WHO Department of Child and Adolescent Health and Development». *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75: 183-187.

Recursos en Internet

- <http://www.doh.wa.gov/cfh/Immunize/adolescent.htm>
<ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/mmwr/rr/rr4513.pdf>
<http://www.immunize.org/catg.d/p4020-01.pdf>
<http://www.immunize.org/catg.d/p4050-01.pdf>
<http://www.immunize.org/catg.d/p4100-01.pdf>
<http://www.peacehealth.org/kbase/topic/special/immun/sec3.htm>
http://health_info.nmh.org/Library/HealthGuide/IllnessConditions/topic.asp?hwid=ug1508
<http://paaap.org/immunize/course/slide25.html>

Preguntas

¿Cuándo se interrumpe la pauta de vacunación frente a la hepatitis B, hay que reiniciar la serie vacunal?

Nunca hay que reiniciar la serie de vacunación aunque el intervalo transcurrido entre dosis sea muy amplio, ya que la vacuna genera memoria inmunológica tanto humoral como celular. La interrupción de una serie no requiere recomenzar la serie completa de ninguna vacuna ni de toxoides, así como tampoco añadir dosis «extra».

¿Cuántas dosis de vacuna frente a la varicela debe recibir un adolescente de ≥ 13 años?

Un adolescente seronegativo de ≥ 13 años debe de recibir dos dosis de vacuna antivariélica con un intervalo de 6 a 8 semanas.

Un adolescente que aporta documentación de haber recibido una dosis de vacuna antisarampionosa a los 9 meses, ¿Cuántas dosis de vacuna triple vírica debe de recibir para considerarse bien vacunado?

Las dosis de vacuna antisarampionosa recibidas con menos de 12 meses no contabilizan por lo que debiera recibir dos dosis de vacuna triple vírica con un mes de intervalo entre ellas.

Un adolescente de riesgo, ¿debe de recibir la vacuna antineumocócica simple de 23 serotipos o la vacuna conjugada de 7 serotipos?

Un adolescente encuadrado en un grupo de riesgo debe de recibir la vacuna antineumocócica simple de 23 serotipos. La vacuna conjugada heptavalente no está autorizada en España, por ficha técnica, para su administración en mayores de 23 meses.

Calendario vacunal del adulto

*María José Álvarez Pasquín
Miguel Ángel Mayer Pujadas*

Aunque las actividades de inmunización se inician y concentran en la infancia, deben proseguirse a lo largo de toda la vida de la persona, con un calendario estipulado. El conocimiento por parte de la población de la utilidad y el beneficio de la vacunación así como de los calendarios de vacunación y su correcta aplicación podría contribuir a mejorar las coberturas vacunales y la decisión espontánea y voluntaria de vacunarse. Esta labor formativa e informativa recaería en los profesionales sanitarios, desde la Atención Primaria, desde los centros de vacunación, desde los hospitales y en las instituciones sanitarias periféricas y centrales.

Por otra parte, hay que tener presente que **los adultos son susceptibles a enfermedades frente a las que se les supone protegidos**, y ello es debido a que en su momento no recibieron alguna de las vacunas infantiles, o no padecieron la enfermedad, por la menor probabilidad de contacto con la infección en la comunidad, debido a la propia vacunación infantil, o por la desaparición, con el paso del tiempo, de la inmunidad adquirida. La permanencia de adultos susceptibles en la población los convierte en reservorios que mantienen la enfermedad activa, como en el caso de la tos ferina, o bien en candidatos a una mayor morbimortalidad en caso de padecer la enfermedad. Esta situación podría aparecer cuando la vacunación infantil modifica la epidemiología de la enfermedad (vacunación frente a la varicela *versus* herpes zoster del adulto, vacunación universal frente a la gripe).

El reto de la Atención Primaria consistirá en conocer el nivel de protección del adulto, en diseñar las estrategias idóneas para aumentar esa protección y en evaluar el impacto de las estrategias en la mejora de la salud y del bienestar. En definitiva, la Atención Primaria, personalizada fundamentalmente en el médico de familia, deberá integrar al adulto en el sistema de protección frente a las enfermedades inmunoprevenibles.

Tabla 1. Calendario vacunal del adulto. SEMfyc 1999

	Tétanos difteria	Gripe	Neumococo	Triple vírica	Hepatitis A	Hepatitis B	<i>Haemophilus influenzae</i> Meningococo A+C
Adultos < 65 años *	X	R(1)	R(2)				
> 65 años	X	X	X				
Mujer en edad fértil	X			X			
Embarazo 2-3 trimestre	X	X					
Inmunodeprimidos Grupo A**	X	X	X		R(3)	R(4)	
Inmunodeprimidos Grupo B**	X	X	X				
Inmunodeprimidos Grupo C	X	X	X				R(5)

Grupo A: VIH.

* Comprobar calendario vacunal en <18 años. Meningococo C conjugada según la edad y recomendaciones de cada Comunidad autónoma.

Grupo B: Inmunosupresión severa, no VIH.

** Usar polio parenteral en convivientes.

Grupo C: Déficits inmunológicos limitados (insuficiencia renal, asplenia...).

R(1) Riesgo de Gripe

- Patología cardiovascular, pulmonar o metabólica de evolución crónica.
- Personal de servicios públicos.
- Personal sanitario, de residencias de ancianos y de hospitales de pacientes crónicos.
- Cuidadores o convivientes de personas de riesgo.

R(2) Riesgo de Neumococo

- Patología cardiovascular, pulmonar o metabólica de evolución crónica.
- Insuficiencia renal.
- Cirrosis hepática.
- Diabetes mellitus.
- Alcoholismo.
- Fístulas de líquido cefalorraquídeo.

R(3) Riesgo de Hepatitis A

- Viajeros a zonas endémicas.
- Homosexuales y heterosexuales con prácticas de alto riesgo (oral-anal).
- Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).
- Receptores de transfusiones o hemoderivados de manera repetida.
- Trabajadores en contacto con aguas residuales no tratadas.
- Personal de guarderías.
- Personal de centros sanitarios.
- Contactos domésticos con personas infectadas.

R(4) Riesgo de Hepatitis B

- Contactos íntimos o convivientes de portadores de HBsAg.
- Residentes y trabajadores en instituciones para disminuidos mentales.
- Reclusos y personal de instituciones penitenciarias.
- Homosexuales y heterosexuales con múltiples contactos.
- Personas con ETS de repetición y sus parejas.
- Personas que viajan a países endémicos por más de 6 meses, o por menos tiempo si prevén tener relaciones sexuales.
- Receptores de transfusiones o hemoderivados de manera repetida.
- Insuficiencia renal en fases iniciales.
- Trabajadores de salud y servicios relacionados.
- Personas que practican punciones percutáneas (UDVP, tatuajes, acupuntura...).
- Grupos étnicos con elevada prevalencia.

R(5) Riesgo de *Haemophilus influenzae* y Meningococo A+C

- Asplenia anatómica o funcional.

Al igual que en cualquier acto médico, es necesario disponer de la información clínica necesaria del paciente —**historia prevacunal**— para una correcta decisión por parte de los profesionales de cual es la actuación más indicada en cada caso; por ello es necesario conocer los siguientes datos:

1. Determinar cual es la **situación actual de la persona** respecto a las vacunas recibidas y adecuarlo a las indicaciones vacunales recomendadas en su Comunidad Autónoma así como registrar estos datos en la historia clínica y en el carné vacunal.
2. Determinar la **existencia de contraindicaciones** individuales respecto a las vacunas que se le han de aplicar (antecedentes personales y patológicos, historia de alergia, enfermedades que presenta, tratamiento que está realizando y que pueden interferir con las vacunas, etc).

En 1999 el Grupo de Expertos de Enfermedades Infecciosas del Programa de Actividades Preventivas de Prevención y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia Familiar y Comunitaria (SEMfyc) propuso un **calendario vacunal del adulto basado en la realidad y capacidad de las consultas de atención primaria actuales**, en la línea de la recomendación realizada por los CDC en octubre 2002 y del grupo de expertos de la Asociación Española de Vacunología. (**Tabla 1**)

El Grupo de Vacunas de la Sociedad Valenciana de Medicina de Familia y Comunitaria (SVMFIC) propone un paso hacia delante basado en que la vacunación del adulto sea abordada mediante una estrategia sistemática.

Esta estrategia debe basarse en los siguientes puntos:

1. Se aplica a toda la población.
2. Forma parte de políticas de salud, que se construyen alrededor de los siguientes elementos:
 - a) El lugar «natural» de la vacunación del adulto es el Centro de Atención Primaria.
 - b) La vacunación se realiza mediante programas.
 - c) Los programas y vacunas son de financiación pública, sin coste para el receptor.
 - d) Se sigue un calendario vacunal.
3. Los objetivos (y por tanto la evaluación) son epidemiológicos:
 - a) Proteger a los individuos susceptibles y por tanto, disminuir su número en la población.
 - b) Lograr inmunidad de grupo.
 - c) Disminuir la incidencia, controlar, eliminar y erradicar las enfermedades susceptibles.

Un calendario de vacunación del adulto, consensado y aceptado, sencillo, adaptado a las necesidades de la población, de fácil aplicación y a un coste razonable,

Tabla 2. Calendario Vacunal de Adulto CAVA de la SVMFIC

Elementos de la historia/Vacunas	Grupos de edad		
	18-44	45-64	>65
¿Completó el calendario infantil?	X		
Vacunas recibidas o necesarias en la Historia Clínica?	X	X	X
¿Tiene un documento con su calendario vacunal?	X	X	X
Hepatitis A	X		
Hepatitis B	X		
Gripe (anual)			X
Parotiditis	X		
Rubéola	X		
Sarampión	X		
Td	X	X	X
Tosferina acelular	X	X	X
Menigocócica A, C, Y, W135	X	?	?
Varicela	X	?	?

X: Realizar historia, registrar, articular un plan, vacunar en ausencia de historia de protección.

?: Se precisa más información para realizar la recomendación de estas vacunas en estos grupos de edad.

Tomado de: Puig Barberá J. La vacunación del adulto: Un reto para Atención Primaria.

es el elemento clave para trasladar las propuestas a la práctica. La propuesta Calendario Vacunal de Adulto (CAVA) (Tabla 2) tiene tres elementos básicos:

1. Relación de enfermedades frente a las que el individuo debe estar protegido y vacunas a administrar si es necesario.
2. Grupos de edad en los que debe revisarse la historia, realizar un plan de acción y vacunar si no existen pruebas de que el individuo está protegido.
3. La confección y registro de la historia de protección del sujeto frente a las enfermedades evitables mediante la vacunación, sea por haber sido vacunado o por protección natural.

Este esquema implica que en los adultos podría estar indicada, según condiciones individualizadas, la vacuna antitosferinosa y la antimeningocócica, específicamente la bivalente A-C.

Actualmente, el abordaje de la vacunación del adulto se realiza fundamentalmente desde un **servicio integrado** basado en la vacunación oportunista, con las limitaciones que ésta conlleva pero que, en nuestro sistema sanitario, **maximiza la**

actividad y por lo tanto la cobertura. Básicamente consiste en vacunar al paciente tan pronto como se identifique la necesidad, evitando que la inmunización requiera una segunda visita. Para poder llevarlo a cabo requiere de la colaboración y formación de todos los miembros del equipo, de la disponibilidad de vacunas en todas las consultas y de la existencia de sistemas de registros válidos y simples.

Hay que resaltar el **importante papel de enfermería**, por lo que no debe olvidarse la formación continuada de este estamento, ni la importancia de su motivación para que se mantenga involucrado.

Por otra parte, sería razonable **establecer un enlace entre los dos sistemas** (Atención Primaria y servicios de Salud Pública de las CC.AA. y con los departamentos de Medicina Preventiva de los hospitales correspondientes) a fin de agilizar las nuevas necesidades producidas por el imparable avance en el campo de la vacunología. Se podría realizar a través del responsable de vacunas del área (o función integrada en el coordinador clínico de enfermedades infecciosas). Su función sería relacionar a los profesionales sanitarios del área con Salud Pública, con el segundo nivel (servicio de Medicina Preventiva) y con otros programas asociados como los programas del adulto y niño sano, los de atención a drogodependientes, y los de asistencia al inmigrante con el objetivo de canalizar una atención integral, combinada y homogénea.

Vacunación en la mujer en edad fértil y gestante

La vacunación en este grupo requiere unas reflexiones específicas debido a las peculiaridades y cambios que se están produciendo, como la inmunización al recién nacido a través de la vacunación materna. Aunque la vacunación en gestantes se trata en otro capítulo de este libro, aquí se comentan algunos aspectos concretos.

Toda mujer en edad fértil debe estar vacunada frente al tétanos (con vacuna Td —tétanos y difteria tipo adulto— preferiblemente), la rubéola y en la actual política de eliminación del sarampión también frente a esta enfermedad (de ahí la recomendación genérica de vacunar con triple vírica en vez de rubéola a las mujeres que requieran esta inmunización). Durante el embarazo (durante el 2.º o 3.º trimestre de embarazo) están específicamente recomendadas la vacunación antitetánica (con Td preferiblemente) para la prevención del tétanos neonatal en las mujeres no vacunadas, y de la gripe (dado el mayor riesgo de hospitalización por gripe durante el mismo) (**Tabla 3**).

Después del parto debe vacunarse frente a la rubéola (preferiblemente con Triple Vírica) a las mujeres no inmunes.

En caso de riesgo de exposición puede vacunarse durante el embarazo (en el 2.º o 3.º trimestre) con vacunas de microorganismos (virus y bacterias) inactivados, y vacunas de toxoides (hepatitis A, hepatitis B, meningocócicas, neumocócicas y polio inactivada) o con algunas de virus vivos en situaciones excepcionales (fiebre amarilla).

Tabla 3. Vacunaciones en el embarazo

Vacuna	Vacunas indicadas y/o contraindicadas		
	Debe considerarse en caso de estar indicada	Contraindicada	Recomendación especial o ausente
Hepatitis A			Ver (1)
Hepatitis B	Sí		
Gripe	Si (2) Siempre está indicada		
Triple vírica		Sí	
Neumocócica			Ver (3)
Poliomielitis inactivada			Ver (4)
Tétanos/difteria	Sí		
Cólera			Ver (5)
Meningocócica conjugada C	Sí		
Rabia	Sí		
Tifoidea			Ver (6)
Fiebre amarilla		Sí	Ver (7)
Varicela		Sí	
BCG		Sí	
Encefalitis japonesa		Sí	Ver (8)
Encefalitis centroeuropea		Sí	Ver (8)

1. Aunque no se ha establecido la seguridad de la vacuna frente a la hepatitis A durante el embarazo, ya que se trata de una vacuna inactivada, el hipotético riesgo de afectación para el feto es nulo o muy bajo. En caso de indicación se valorará el riesgo asociado a la vacuna y el riesgo de exposición al virus.
2. Se vacunarán las embarazadas que vayan a estar en el 2.º o 3.º trimestre de gestación durante la temporada gripal. La vacuna se recomienda a partir de la semana 14 de gestación.
3. No se ha evaluado la seguridad de esta vacuna en el primer trimestre del embarazo, aunque no se han detectado efectos adversos en los niños cuya madre recibió inadvertidamente la vacuna durante el embarazo.
4. Se vacunará durante el embarazo si existe un riesgo de exposición inminente.
5. No se dispone de información de su uso durante el embarazo.
6. No hay datos sobre la utilización de la vacuna oral o parenteral durante el embarazo, por lo que se debe evitar su uso. La vacuna atenuada (oral) está totalmente contraindicada, y la inactivada (parenteral), aunque no se dispone de datos de seguridad durante el embarazo, teóricamente podría utilizarse si existe un alto riesgo de exposición.
7. Teóricamente las embarazadas no deberían recibir esta vacuna ni viajar a zonas endémicas para esta infección. En el caso de no poder posponer ni evitar el viaje a áreas endémicas con riesgo alto de exposición, la embarazada debería recibir la vacuna.
8. Aunque se trata de vacunas inactivadas, no hay información específica sobre su seguridad durante el embarazo, por lo que su administración está en general contraindicada. Únicamente debe administrarse si el riesgo de infección es muy elevado.

Tomado de: <http://www.aev.es/aev/html/necesita/embVac.htm>

Otros grupos de adultos susceptibles de vacunación

En la vacunación el adulto se considera la inmunización del individuo en función de características individuales, para ofrecer una protección del sujeto frente a determinadas circunstancias. Además de las comentadas, al igual que en el niño, habrá que valorar la pertenencia a situaciones riesgo como las siguientes:

1. Viajeros: en función de las características del viaje
2. Profesión: sanitarios, bomberos, cuidadores, dermoestética...
3. Enfermedades: inmunodepresión, enfermedades metabólicas, cardiopatías, enfermedades pulmonares...
4. Relaciones sexuales: en función de características como promiscuidad, tipo de relación...
5. Hábitos: drogadicción...

No es objeto de este capítulo la descripción pormenorizada de los grupos comentados, pero sí es necesario hacer una llamada de atención sobre la educación sanitaria al respecto en profesionales y en el público general.

Carné vacunal

El carné vacunal es un **documento individual** para cada ciudadano, en el que los profesionales sanitarios anotan las vacunas administradas, que permite conocer el estado de vacunación del ciudadano.

El carné vacunal evita la especulación sobre posibles vacunaciones anteriores y los riesgos del exceso de dosis. Frecuentemente se vacuna a partir de antecedentes vacunales inciertos y basados en criterios probabilísticos (año de nacimiento, servicio militar, ingreso en el hospital, etcétera), en lugar de basarse en documentos objetivos y/o acreditativos (carnés vacunales, fichas u otros certificados).

La carencia de estos documentos es generalizada entre los adultos y bastante extendida entre los niños, salvo los más pequeños, ya que en muchos casos, los padres o tutores valoran muy poco los antecedentes de inmunización, entre otras razones porque no han sido adecuadamente informados de su importancia. Además, cada vez cobra mayor relevancia porque constituye una verdadera biografía inmunitaria del sujeto y por los cada vez más cambiantes calendarios vacunales.

Como es obvio, el registro de la actividad vacunal ha de realizarse además en el lugar donde se practica, sea cual sea el tipo de centro (atención primaria, empresa, urgencias, etcétera). Sería deseable la realización de un registro centralizado y único que permitiría, en el caso de que se produjera un daño que fuera consecuencia directa de la administración de una vacuna, detectar rápidamente qué otros ciudadanos han sido vacunados con una dosis del mismo lote.

Como conclusión final sobre la vacunación del adulto, es necesaria una protocolización uniforme de administración de las vacunas que conlleve a una mayor seguridad tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios, apoyado en un mejor conocimiento por ambas partes, para la integración de un calendario vacunal de la persona.

Bibliografía

- ÁLVAREZ PASQUÍN MJ, SANZ DE LA FUENTE T. «Vacunaciones: nuevos aspectos de una vieja actividad». *Aten Primaria* 2002; 29: 312-315
- BAYAS JM, VILELLA A. «Vacunaciones en adultos». *Vacunas* 2000, 4: 173-177.
- CDC. «Recommended adult immunization schedule. United States, 2003-2004». *MMWR* 2003; 52: 965-969
- GENÉ BADIA J. «Mejoremos la vacunación mediante la gestión, las tecnologías de la información y la opinión ciudadana». *Vacunas* 2003; 4: 1-2.
- MAYER MA, BLANCO URZÁIZ F, MARTÍN MARTÍN S, MORATÓ ML. «Inmunización: saltos al futuro. Vacunaciones: información, precauciones y técnica». *Aten Primaria* 2002; 29: 438-442
- PAREJA BEZARES A, ÁLVAREZ PASQUÍN MJ, BATALLA MARTÍNEZ C, COMÍN BERTRÁN E, GÓMEZ MARCO JJ, MAYER PUJADAS MA et al. Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas. Grupos de Expertos del PAPPs. «Prevención de las enfermedades infecciosas». *Aten Primaria* 2001; 28: 72-95.
- PAREJA BEZARES A, ÁLVAREZ PASQUÍN MJ, BATALLA MARTÍNEZ C, COMÍN BERTRÁN E, GÓMEZ MARCO JJ, NIÑO MARTÍN V, PIÑEIRO GUERRERO R. «Prevención de las enfermedades transmisibles». *Aten Primaria* 1999; 24: 99-117.
- POLAND E, SHEFER A, MCCLAULEY M, WEBSTER P, WHITLEY P, PETER E. Standards for adult immunization practices. *Am, J Prev Med* 2003; 25: 144-150.
- PUIG BARBERÁ J. «La vacunación del adulto: Un reto para Atención Primaria». XI Jornadas Internacionales sobre actualización en Vacunas. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid 21 de febrero de 2003 Disponible en: <http://www.svmfyc.org/>
- «Vacunación del adulto: importancia de un calendario». Grupo de Enfermedades Infecciosas del PAPPs. *Aten Primaria* 2000; 9: 606.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5240.pdf>
- <http://www.papps.org/recomendaciones/2001/infecciosas.pdf>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5140a5.htm>
- <http://www.aev.es/aev/html/necesita/adulVac.htm>
- <http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.pdf>
- <http://www.adolescenthealth.org>
- <http://www.acpm.org/adult.htm>
- <http://www.fisterra.com/Vacunas/intro.htm>
- <http://www.immunizeseniors.org>

<http://www.nfid.org/ncai> http://www.awarefoundation.org/aware/articles/womens_health_screenings.asp
<http://www.amda.com/clinical/immunization/>
<http://www.svmfyc.org/>
www.todosvacunados.com
<http://paaap.org/immunize/course/slide28.html>
<http://www.dhss.state.mo.us/Immunizations/adultcatchup01.PDF>



PARTE 3

Vacunas disponibles



Carbunco

Javier Díez Domingo

Microorganismo causal

Bacillus anthracis es un microorganismo aerobio o anaerobio facultativo, gram-positivo, inmóvil y que forma esporas, y pertenece a la especie *Bacillus*. La forma vegetativa es grande (1 a 8 micras de longitud) y la spora, más pequeña, de aproximadamente 1 micra. Las esporas crecen fácilmente en medios de cultivo a 37°C con apariencia de cadenas, que dan a la colonia un aspecto de pelo rizado. Las esporas, que sobreviven años en medios hostiles (suelo, etc.) germinan rápidamente en contacto con aminoácidos, nucleótidos y glucosa, como en la sangre, y se convierten en la fase vegetativa que se multiplica fácilmente. Esta forma tiene una supervivencia muy corta fuera del huésped. Tiene dos factores de virulencia principales, el polipéptido capsular y la toxina carbuncosa. La cápsula de *B. anthracis* le confiere resistencia frente a la fagocitosis. La toxina carbuncosa consta de tres proteínas llamadas antígeno protector (AP), factor de edema (FE) y factor letal (FL).

Epidemiología

El carbunco (antrax) es una enfermedad infecciosa zoonótica provocada por *Bacillus anthracis*. Afecta fundamentalmente a animales herbívoros y puede ser transmitida al hombre en contacto con ellos, considerándose una enfermedad profesional. La infección natural en el hombre se adquiere por contacto o consumo de animales infectados o sus productos (lana, etcétera). Los animales se infectan por ingesta de esporas del suelo. Los programas de vacunación animal han hecho caer la mortalidad, sin embargo las esporas de *Bacillus anthracis* están muy diseminadas en el suelo, por todo el mundo.

La infección en humanos ocurre por tres vías:

—**Inhalada:** es muy rara y ocurre en grupos de alto riesgo, trabajadores de la lana, curtidores, etc. La vía inhalada es la que mayor potencial tiene como arma biológica, mediante la utilización de aerosoles o mezcla de esporas y polvo.

- Cutánea:** es la más frecuente, ocurre por contacto con animales infectados. Se describen epidemias en zonas en vías de desarrollo, como la de Zimbabwe entre 1979 y 1985 donde se declararon hasta 10.000 casos.
- Gastrointestinal:** es rara. Ocurre por ingesta de carne contaminada y poco cocinada. No se conoce bien el método de infección ya que no se ha conseguido infectar a primates mediante la instilación gastrointestinal de esporas.

Actualmente no es de declaración obligatoria. En 1996 se declararon 51 casos en España. *Bacillus anthracis* es uno de los agentes biológicos más estudiados para su utilización como arma biológica, y fue utilizado como arma terrorista en los EE.UU. en 2001.

Manifestaciones clínicas

Carbunco cutáneo: La forma cutánea comienza como una pápula indolora, pruriginosa, de color pardo rojizo tras una incubación de 1 a 5 días; con eritema, vesiculación e induración periféricas considerables. Se produce una ulceración central con exudado serosanguinolento y formación de una escara negra. Puede haber adenopatías locales, en ocasiones con malestar general, mialgia, cefalea, fiebre, náuseas y vómitos. El 95% de los casos de carbunco son cutáneos. La lesión usualmente no es dolorosa pero puede ser pruriginosa. Se debe sospechar carbunco cutáneo en enfermos con úlceras indoloras acompañadas de vesículas y edema.

En el 80-90% de los casos la infección se resuelve espontáneamente, en el resto hay una infección progresiva que sin tratamiento puede provocar bacteriemia con fiebre elevada e incluso muerte.

Carbunco gastrointestinal: En el carbunco gastrointestinal, la toxina liberada induce necrosis hemorrágica que se extiende hasta los ganglios linfáticos mesentéricos de drenaje. Aparece septicemia con toxicidad potencialmente letal. Ocurre por digestión de alimentos infectados, no bien cocinados. Empieza con síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos y fiebre, seguido de dolor abdominal severo. Puede aparecer abdomen agudo con hematemesis, ascitis y diarrea. El líquido peritoneal es turbio con presencia de leucocitos y eritrocitos de la adenitis hemorrágica. Ocurre un éstasis vascular y el estómago e intestino se tornan edematosos, pudiendo producirse necrosis y ulceración en el sitio de la infección. Tiene una mortalidad del 50%.

Carbunco pulmonar: Los síntomas iniciales del carbunco pulmonar son insidiosos y recuerdan a los de la gripe, tras un periodo breve de mejoría, comienza en 1 a 3 días con una elevación de la temperatura junto con intensa dificultad respiratoria, cianosis, shock y coma y puede llevar a la muerte en 48 horas. Se produce una linfadenitis necrosante hemorrágica grave que se extiende a las estructuras mediastínicas adyacentes. Se originan trasudados serosanguinolentos, edema pulmonar y derrame pleural. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado focal difuso, y el mediastino está ensanchado por el agrandamiento de los ganglios linfáticos hemorrágicos.

Ante una sospecha, el diagnóstico se realiza por aislamiento del *B. anthracis* en muestras normalmente estériles (sangre, LCR, etcétera) o en lesiones de tejidos afec-

tados. Se considerará un caso probable cuando hay una clínica compatible sin aislamiento bacteriológico y un caso confirmado cuando hay aislamiento en el laboratorio. El frotis nasal positivo, sin enfermedad, no se considera caso.

Existe poca experiencia en el tratamiento de sujetos en los que se ha aerosolizado esporas de *B. anthracis*, y se han propugnado distintas pautas antibióticas. Dada la rapidez clínica del carbunco respiratorio, su tratamiento se debe basar en la administración rápida de antibiótico, un retraso en su instauración disminuye la supervivencia. Dada la dificultad de diagnóstico rápido, ante una sospecha se debe iniciar el tratamiento y esperar los resultados de laboratorio.

El tratamiento clásico ha sido con penicilina. Actualmente la doxiciclina está también indicada por su eficacia en primates. Respecto al ciprofloxacino su indicación viene de los estudios «in vitro», ya que hay poca experiencia de su utilización en animales o humanos. En los ataques terroristas del 2001 en los EE.UU. se utilizó ciprofloxacino por la descripción de cepas manipuladas resistentes tanto a penicilina como a doxiciclina. Tras estos ataques los CDC recomendaron la utilización conjunta de dos o tres de estos antibióticos en sujetos con carbunco inhalado, aunque dado el escaso número de sujetos tratados no se tiene certeza del incremento de la supervivencia utilizando más de un antibiótico. Dado la persistencia de las esporas, se sugiere la utilización de antibiótico al menos 60 días por vía bucal, para evitar la recurrencia. En el carbunco cutáneo se aconseja el tratamiento con doxiciclina o fluoroquinolonas, con amoxicilina como una buena alternativa en caso de contraindicación de éstas, en el embarazo y en el menor de 18 años. También se recomienda, que si el carbunco cutáneo tiene su origen en bioterrorismo, se trate al paciente durante 60 días.

En la **Tabla 1** se esquematizan las pautas de tratamiento recomendadas.

Tabla 1. Tratamiento recomendado para carbunco pulmonar o gastrointestinal

	Terapia inicial	Terapia opcional si la cepa se comprueba que es susceptible	Duración
Adultos	Ciprofloxacino: 400 mg cada 12 horas vía intravenosa (cambiar a 500 mg oral/2 veces al día cuando se considere apropiado).	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G: 4 millones de IU vía intravenosa cada 4 horas (cambiar a vía oral cuando se considere apropiado). • Doxiciclina: 100 mg, IV, cada 12 horas (cambiar a vía oral cuando se considere apropiado). 	60 días
Niños*	Ciprofloxacino: 20-30 mg/kg día, IV, dividida en 2 dosis (no pasando de 1g al día).	<ul style="list-style-type: none"> • <12 años: Penicilina G 50,000 U/kg IV cada 6 horas. • ≥12 años: Penicilina G 4 millones U IV cada 4 horas (cambiar a vía oral cuando se considere apropiado) 	60 días
Gestantes*	Idéntico tratamiento que adultos no gestantes		

* Ciprofloxacino no está autorizado para su uso en gestantes o niños (cuando se considere tratamiento, el riesgo debe ser sopesado). Doxiciclina podría ser usada en niños (si el peso es mayor de 45 kg: Mismas dosis que adultos; en menores de 45 kg: 2,5 mg/kg IV cada 12 horas).

Vacunas contra el carbunco

Se dispone de una vacuna para utilización en humanos, comercializada en los EE.UU. Se trata de una vacuna adsorbida, preparada de un filtrado acelular de cultivo de *B. anthracis*, de una cepa toxigénica y no encapsulada. Este filtrado contiene una mezcla de productos celulares que incluye el antígeno protector (AP) que se adsorbe con hidróxido de aluminio como adyuvante. Además también posee los otros componentes toxigénicos del *B. anthracis*: FL y FE.

En la antigua Unión Soviética se dispone de una vacuna atenuada, pero que no se considera adecuada en el mundo occidental por su seguridad. También están en desarrollo vacunas de DNA que permitan mayor producción de dosis y menor número de inoculaciones.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

En modelos animales el nivel de anticuerpos frente al AP se correlaciona con el nivel de protección frente a la infección experimental, y en ellos la vacunación post-exposición con la vacuna adsorbida ha sido eficaz. La eficacia de la vacuna se conoce por estudios animales y un ensayo clínico en humanos, así como estudios de inmunogenicidad. La vacunación de adultos provoca una seroconversión (incremento de 4 veces el valor basal de anti AP) en el 95% de los individuos tras tres dosis. En estudios animales, utilizando diversos modelos, vacunas y pautas de vacunación, mostraron eficacia frente al carbunco inhalado. Además en el ensayo clínico en molineros, utilizando la vacuna precursora de la actual, la eficacia frente al carbunco (cutáneo e inhalado) fue del 92,5%. La duración de la eficacia es desconocida, aunque estudios en animales sugieren que puede ser de uno a dos años.

Recomendaciones

La vacuna está indicada exclusivamente como profilaxis pre-exposición en grupos de alto riesgo de contacto repetido con esporas de *B. anthracis*, fundamentalmente personal de laboratorio que trabaja con productos sospechosos o con test de confirmación de la enfermedad, o en sujetos preparados para entrar en zonas contaminadas por esporas. También en trabajadores en contacto con animales o productos contaminados. No estaría por tanto indicada en sujetos sin riesgo de contacto repetido ni en la población general. Se está estudiando la efectividad de la vacuna en la profilaxis postexposición, siempre asociado a un tratamiento prolongado con antibiótico. La administración conjunta de la vacuna permitiría retirar antes el antibiótico y sobre todo evita la infección en caso de reexposición, y es considerada por algunos expertos la protección óptima.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

La vacunación completa es de seis dosis por vía subcutánea, tres como primovacunación separadas dos semanas entre ellas, y otras tres dosis a los 6, 12 y 18 meses. En situaciones de alto riesgo se requiere revacunaciones anuales posteriormente. Está en estudio la eficacia de la vía intramuscular y un menor número de dosis de esta vacuna.

Reacciones adversas

La seguridad de la vacuna se ha estudiado con gran interés recientemente ya que esta vacuna se ha administrado a militares americanos. Las reacciones locales leves (dolor y enrojecimiento) son frecuentes, y lo son más en mujeres que en varones. Globalmente éstas ocurren en el 40% de las dosis. El efecto adverso general más común es la cefalea (0,4% de las dosis), y en alrededor de un uno por ciento de los vacunados se asocian más de un efecto sistémico: cefaleas, mareos, escalofríos, fiebre, vómitos, anorexia, artralgias, visión borrosa, urticaria u odinofagia. No se ha descrito ningún efecto adverso grave

Actuación en casos especiales

Situaciones de riesgo. Medidas de Salud Pública ante una emisión deliberada de esporas de *Bacillus anthracis*

La red nacional de vigilancia epidemiológica ha hecho público el protocolo de actuación ante una emisión deliberada de esporas de *Bacillus anthracis* en la que definen varias fases o grados de alerta (**Tabla 2**).

En el **protocolo de nivel 1**, será fundamental la información cuidadosa al ciudadano. En caso de envío sospechoso se deberá comunicar esta posible exposición a las fuerzas de seguridad y a las autoridades sanitarias. No se administrará profilaxis hasta que no se haya confirmado un caso en España. Se desinfectarán las superficies en contacto con el sobre, y cuando se sospeche que hay esporas en la ropa se manipularán éstas con cuidado de no agitarlas, con medidas de barreras de protección y se ducharán las personas expuestas. Si los cultivos son positivos se pasará al **protocolo de nivel 2**: Administración de profilaxis e ingreso hospitalario para toma de muestras y tratamiento. Respecto a la vacunación no se recomienda de forma general y si se administra postexposición se haría en 5 dosis: 0, 3, 6 semanas, 6 y 12 meses tras exposición. Se podría reducir la profilaxis a 4 semanas. El **protocolo de nivel 3**, en los casos de carbunco en España atribuidos a la emisión deliberada de

esporas, se deberán tratar los pacientes según la forma clínica de carbunco, y se tomarán otras medidas de salud pública excepcionales, comunicando la situación a la población para disminuir los riesgos.

Tabla 2. Protocolo de actuación ante una emisión deliberada de esporas de *B. anthracis*

FASES (Grado alerta)	Descripción de la situación	Acciones concretas
0	<ul style="list-style-type: none"> — No hay casos de carbunco en España atribuibles a emisión deliberada. — No hay detección de emisión sospechosa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilancia activa de fuentes de información científica. • Elaboración de protocolos clínicos. • Elaboración de protocolos de salud pública.
1	<ul style="list-style-type: none"> — No hay casos de carbunco en España atribuibles a emisión deliberada. — Hay detección de envíos sospechosos de emisión deliberada de esporas de <i>B. anthracis</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Informar a la población sobre actuaciones ante envío sospechoso. • Formación de gabinete de coordinación con policía, protección civil y sistema sanitario. • Actuación en sobre abierto: análisis de contenido del envío. • Actuación ante sobre cerrado: remisión a laboratorio de Administración General del Estado. • Aplicación del protocolo de nivel 1.
2	<ul style="list-style-type: none"> — Hay detección de envíos con esporas de <i>B. Anthracis</i> en España. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación del protocolo de nivel 2. • Aplicación de profilaxis a los expuestos.
3	<ul style="list-style-type: none"> — Existen casos de carbunco atribuibles a emisión deliberada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación del protocolo de nivel 3. • Aplicación de profilaxis a los expuestos. • Aplicación de tratamientos a los enfermos.

Fuente: CNE.

Quimioprofilaxis postexposición

La necesidad de esta profilaxis, en caso de ataque terrorista, se establece en función del tiempo, localización y tipo de exposición. Actualmente se aconseja la administración de antibiótico también durante 60 días postexposición. En la **Tabla 3** se indican las pautas de quimioprofilaxis post-exposición. En EE.UU. tras los ataques de 2001, ninguna persona a la que se administró la profilaxis contrajo la enfermedad, incluso habiendo dejado el tratamiento por intolerancia antes de lo recomendado. Como se desconoce el periodo de tiempo que duran las esporas en el ambiente del sujeto, se aconseja que los pacientes que hayan recibido tratamiento profiláctico consulten con el médico en caso de síntomas gripales.

Tabla 3. Profilaxis recomendada después de la exposición a *B. anthracis*

Agente	Adultos	Niños
Fluoroquinolonas Orales Ciprofloxacino*	500 mg/2 veces al día	20-30 mg por kg de peso, diariamente, dividido en 2 dosis; como ejemplo: <ul style="list-style-type: none"> • 10 kg: 125 mg • 20 kg: 250 mg • 30 kg: 375 mg • 40kg: como adulto
Si las fluoroquinolonas no están disponibles o están contraindicadas Doxiciclina	100 mg/2 veces al día	5 mg por kg de peso, diariamente, dividido en 2 dosis

* El uso en niños de fluoroquinolonas y tetraciclinas puede asociarse con efectos adversos; este hecho debe ser sopesado frente al riesgo de desarrollar la enfermedad. No hay estudios formales del uso de ciprofloxacino en el embarazo, pero es altamente improbable su asociación con un alto riesgo de anomalías en el desarrollo fetal. Hay evidencia de que el uso de fluoroquinolonas en niños (incluida la lactancia materna) está asociado con tendinopatías y artropatías.

Bibliografía

- ACIP. «Recommendations. Use of anthrax vaccine in the United States». MMWR 2000; 49: 1-20
- ACIP. «Use of anthrax vaccine in response to terrorism: supplemental recommendations of the advisory Committee on Immunization practices». MMWR 2002; 51: 1024-6
- ARAMBURO A. «Carbunco: una vieja enfermedad para una nueva era». Acta Pediatr Esp 2003; 61: 2-8
- CDC. «Update: Interim Recommendations for Antimicrobial Prophylaxis for Children and Breastfeeding Mothers and Treatment of Children with Anthrax». MMWR 2001; 50: 1014-6
- ENSTONE JE, WALE MCJ, NGUYEN-VAN-TAM JS, PEARSON JCG. «Adverse medical events in British service personnel following anthrax vaccination». Vaccine 2003; 21: 1348-1354
- INGLESBY TV, O'TOOLE T, HENDERSON DA, BARTLETT JG, ASCHER MS, EITZEN E, et al. «Anthrax as a biological weapon, 2002. Updated recommendations for management». JAMA 2002; 287: 2236-52.

Recursos en Internet

- <http://www.nap.edu/catalog/10310.html>
- <http://www.immunize.org/bioterror/anthrax.htm>
- <http://www.bioterrorism.uab.edu/EIPBA/Anthrax/moreExtInfo.html>
- <http://www.hopkins-biodefense.org/pages/agents/tocanthrax.html>
- <http://193.146.50.130/ve/D18.pdf>

<http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax/index.asp>
<http://www.eurosurveillance.org/ew/2001/011101.asp>
<http://www.cdc.gov/nip/diseases/anthrax/default.htm>
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR4915.pdf>
<http://www.who.int/csr/disease/Anthrax/en/>
http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax/WHO_EMCC_ZDI_98_6/en/
<http://www.slu.edu/colleges/sph/csbei/bioterrorism/anthrax.htm>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/anthrax.pdf>
<http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lectureanthrax>
<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch015.htm>

Preguntas

¿Qué agentes o productos químicos tienen mayores probabilidades de ser usados para crear deliberadamente un brote de enfermedad infecciosa?

En teoría, cualquier agente infeccioso o producto químico tóxico podría ser manipulado deliberadamente para ser empleado como arma. Los expertos en este campo creen que los agentes patógenos de la viruela, el carbunco, el botulismo y la peste son los que probablemente se usarían. Sin embargo, la mayoría, si no todos, los brotes de enfermedades infecciosas, sean naturales o deliberados, podrían detectarse rápidamente mediante la Red Mundial de Alerta y Respuesta de Brotes (Global Outbreak Alert and Response Network), que vigila continuamente los informes y rumores de casos de enfermedades alrededor del mundo

¿Cuál es la gravedad del carbunco?

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) clasifican los agentes en tres áreas de acuerdo con su potencial reconocido de bioterrorismo (A, B y C). El carbunco está clasificado como un agente de Categoría A. Los agentes de Categoría A son aquellos que:

- representan la mayor amenaza posible de causar efectos negativos en la salud pública,
- pueden transmitirse a grandes áreas o necesitan que el público tome conciencia de esa amenaza,
- requieren mucha planificación para proteger la salud pública.

En la mayoría de los casos, el tratamiento antibiótico cura el carbunco cutáneo, incluso sin tratamiento el 80% no muere. El carbunco gastrointestinal es más grave entre el 25% y el 60% de los casos mueren, no estando definido el efecto sobre la supervivencia del tratamiento antibiótico precoz. El carbunco por inhalación es mucho más grave, de hecho en el 2001, más de la mitad de casos contraído en los EE.UU. provocaron la muerte del paciente a pesar de tratamiento antibiótico precoz.

En caso de un ataque intencionado con esporas de carbunco, ¿cómo se diferencia el inicio del carbunco de un proceso gripal?

En la mayoría de los casos de carbunco analizados, la clínica inicial es de un proceso gripal, con fiebre y dolor muscular, sin embargo faltan otros síntomas precoces como rinorrea. Su presencia disminuye mucho el riesgo de padecer carbunco.

Cuando se están dando casos de carbunco, como los aparecidos en los EE.UU. en 2001, ¿Cómo se puede prevenir la exposición a las esporas enviadas por correo?

Aunque no hay recomendaciones basadas en pruebas científicas, se aconsejan algunas acciones de sentido común (CDC)

- No manipular el correo sospechoso.
- Alejar el correo de la nariz al abrir las cartas o paquetes.
- Evitar la manipulación vigorosa del correo.
- Lavado de manos después de la manipulación del correo.
- Echar a la basura los sobres tras abrirlos.

Cólera

Francisco Calbo Torrecillas

Microorganismo causal

La enfermedad está producida por una bacteria de la familia *Vibrionaceae*, en forma de coma y Gram negativa, que pertenece al grupo con antígeno 0-1 de la especie *Vibrio cholerae*, tanto del biotipo *clásico* como *eltor*. Los serotipos implicados son *Ogawa*, *Inaba* e *Hikojima*. Del *Vibrio cholerae* se conocen 72 serogrupos según el antígeno 0 de la pared, pero sólo el serogrupo *0-1* tiene verdadera importancia, junto con el *0-139* (que es un *non 0-1*) cepa toxigénica aislada en la década de los 90 en Bangladesh, India y Hong-Kong y de momento restringida al Sudeste de Asia en diez países. La actual pandemia (7.^a) está causada por el biotipo *eltor*. Todavía tienen lugar los cambios antigénicos en estos agentes infecciosos y no se puede predecir para el futuro que no existan otras variaciones antigénicas.

Las cepas deben ser «toxigénicas» para que tengan capacidad epidémica. Algunas veces se ha aislado de cuadros clínicos diarreicos *V. cholerae* serogrupo *non 0-1* «productor de toxina», pero no ha mostrado capacidad epidémica. Se requieren inóculos elevados infectantes, de alrededor de 10^8 - 10^{11} microorganismos, para manifestar la enfermedad tras la infección. En ocasiones, bacterias denominadas vibriones no aglutinables (VNA) o vibriones no coléricos (VNC), han podido producir cuadros parecidos clínicamente pero siempre más benignos, no ocasionando epidemias ni brotes. El microorganismo es muy sensible al calor.

Los factores de virulencia y patogenicidad son:

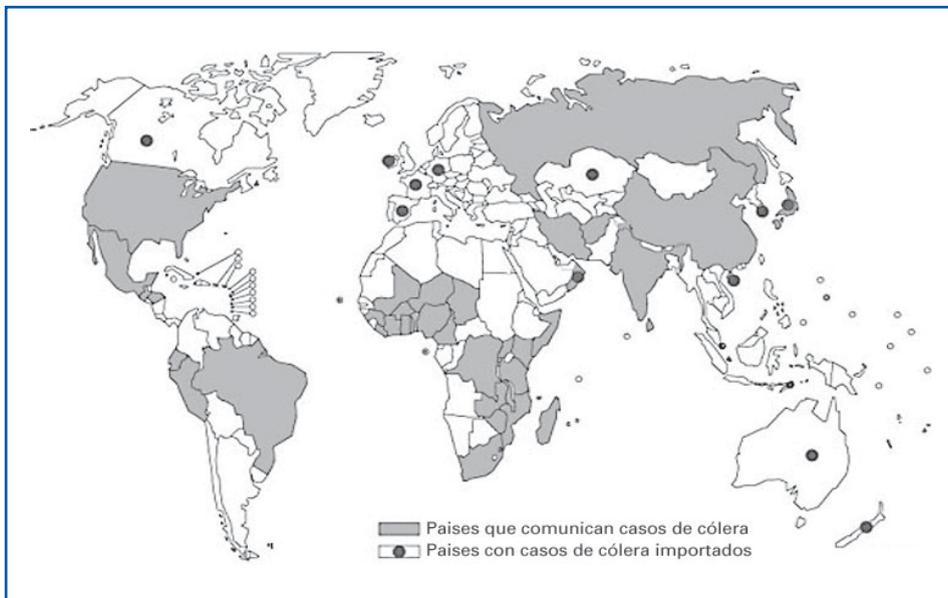
1. Enterotoxina colérica con su fracción activa A y con su fracción de fijación intestinal B: una vez segregada la toxina por la bacteria colérica toxigénica, es fijada por la fracción B a los receptores de tipo GM, (monosialogangliósidos de la superficie celular intestinal) y luego la subunidad A se disocia y penetra a través de la membrana celular, activando intracelularmente a la adenilciclasa que produce un incremento notable del 5-AMP-cíclico intracelular, sin cambios histológicos en el enterocito, pero conllevando depleción de sodio y

potasio, deshidratación, alteración del equilibrio hidroelectrolítico, y hemoconcentración con posible shock hipovolémico.

2. Otros factores de virulencia son la neuranimidasa, mucinasa, adhesina, lipopolisacárido de pared, proteína de membrana externa, proteínas flagelares y la llamada NTC (Nueva Toxina Colérica). Dado que *Vibrio cholerae* 0-1 y 0-139 no invaden la mucosa intestinal ni pasan a sangre, se les denominan cepa enterotóxica y no enteroinvasiva. La IgA-secretora intestinal tiene gran interés como mecanismo de defensa y se están haciendo grandes esfuerzos para obtener preparados vacunales que estimulen la síntesis de IgA específica frente a la subunidad B de la toxina colérica a nivel intestinal, para impedir el acceso de la enterotoxina.

Epidemiología

Todas las Regiones del mundo han continuado durante 2001 notificando casos de cólera a la OMS, de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional. Durante 2002-2003 ha afectado notablemente a Mozambique, Tchad, Swaziland y Zambia y en África ha habido importantes epidemias. Como consecuencia de la guerra de Irak en 2003 se ha declarado un brote en Basora. En Europa occidental hace años que no se registran casos autóctonos aunque sí aislados casos importados (Figura 1).



Fuente: International Travel and Health. WHO

Figura 1. Distribución geográfica mundial de cólera, 2001-2002

El cólera tiene características epidemiológicas únicas y preocupa la predisposición a causar epidemias con potencial pandémico y la capacidad para permanecer endémico en las áreas afectadas.

Las fuentes de infección más frecuentes son: 1) Agua de bebida contaminada con materias fecales. 2) Alimentos contaminados durante o después de su preparación. 3) Productos de origen marino pescados o mariscados, en aguas contaminadas con heces y consumidos crudos o insuficientemente cocinados. 4) Frutas y legumbres cultivadas en superficies poco profundas y abonadas con estiércol o regadas con aguas residuales humanas.

La fuente de infección es el hombre que ha albergado en su intestino y ha eliminado la bacteria por las heces, contaminando suelos, verduras, hortalizas, mariscos, moluscos, aguas, etc., y posteriormente llega a otro ser humano vehiculizada por alimentos a través de este mecanismo feco-oral. Rara vez puede ocurrir por manos sucias, biberones, pipos, alimentación infantil y moscas sobre alimentos. Existen muchos portadores asintomáticos en los países con endemia.

La aparición de casos en un país depende de su evolución, de las condiciones medioambientales y socioeconómicas, y en países desarrollados como España donde actualmente no hay casos de esta enfermedad, la aparición de algunos casos importados (incluso autóctonos aislados), podría controlarse con medidas higiénico-sanitarias adecuadas, entre las que la vacunación no tiene especial relevancia. Hoy es enfermedad sometida al Reglamento Sanitario Internacional y en el caso de tener algún enfermo sospechoso es enfermedad de Declaración Obligatoria y Urgente.

A nivel mundial, durante el año 2001 la OMS ha recibido declaraciones de 58 países con 184.311 casos a nivel mundial y 2.728 fallecidos, esto significa que se redujo el número de casos respecto del año anterior (que fueron 253.410), lo que ha supuesto una letalidad de 1,48%. La mayor incidencia la tiene África con el 94% de los casos mundiales y con 173.359 casos; Asia declaró 10.340 casos; América registró un notable descenso y declaró 535 casos; Oceanía declaró sólo 19 casos; y Europa con una muy baja incidencia sólo declaró 58 casos en cinco países, de los que 5 casos se clasificaron como «importados» (Francia 2, Alemania 1, Irlanda 1 y España 1) y 53 fueron autóctonos (Federación Rusia 53 casos). Durante 2002, se registraron 142.311 casos en todo el mundo con 4.564 muertes, y aunque hubo menos casos que en 2001, las muertes se duplicaron. La letalidad global ascendió a 3,95% pero llegó a alcanzar el 30% en grupos vulnerables y en sujetos de alto riesgo. África contabilizó el 97% de los casos (137.866), mientras que bajaron en América y Asia. Europa solamente notificó casos importados (en seis países). Teniendo en cuenta la infradeclaración y otras insuficiencias de los Sistemas de Vigilancia Epidemiológica, las cifras reales tuvieron que ser más elevadas en el mundo.

En España, después de los años de la posguerra hubo un amplio período de años sin casos declarados, siendo el primero en el verano de 1971 en la ciudad de Melilla. Meses después se declararon otros casos en la misma ciudad y en Ceuta, y en las pro-

vincias de Zaragoza, Barcelona, Valencia, Murcia y Cádiz. En 1975 se declararon casos en Galicia. En 1979 en las provincias de Málaga (140 casos), Barcelona (71), Córdoba (4), Granada (4), Sevilla (2), Navarra (3), Ceuta (1) y Melilla (18). En los siguientes años se han declarado casos aislados y en 2001 se registró un caso catalogado como importado (Tabla 1).

Tabla 1. Cólera en España, 1980-2003. Incidencia declarada (EDO)

Año	N.º de casos
1980	3
1981	0
1982	1
1983	1
1984	4
1985	0
1986	0
1987	9
1988	0
1989	2
1990	11
1991	0
1992	2
1993	3
1994	4
1995	6
1996	0
1997	0
1998	0
1999	0
2000	0
2001	1 (importado)
2002	0
2003	0

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO

En España podrían presentarse casos importados tras viajes a áreas endémicas. Teniendo presente que su período de incubación no es superior a 5 días, estarían relacionados con retornos muy recientes, siendo «casos importados». En otras ocasiones pudieran ser, casos secundarios a algún caso importado en el entorno familiar, o podría tratarse de procesos esporádicos de tipo autóctono, sobre todo en época estival. Debe prestarse especial atención a los cuadros clínicos compatibles, en viajeros en tránsito por España procedentes de países con endemia, así como en inmigrantes en los días recientes tras su llegada a España.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se contrae tras la ingesta de agua o alimentos contaminados, como pescado y marisco crudo (en forma de ceviche) o poco cocinado, pescado mal desecado o cereales húmedos almacenados a temperatura ambiente. Se describe un período de incubación de hasta 5 días, siendo inversamente proporcional a la cantidad de inóculo bacteriano ingerido. Las manifestaciones clínicas tienen un perfil de amplio rango, desde las ligeras molestias abdominales y sensación de náuseas, hasta un cuadro clínico agudo y grave por deshidratación, hemoconcentración, acidosis metabólica, hiponatremia e hipokaliemia con insuficiencia renal por necrosis tubular, todo ello como consecuencia de la intensa pérdida de líquidos y electrolitos por vómitos y diarrea aguda, sin fiebre ni dolor abdominal. Aparecen calambres musculares y trastornos electrocardiográficos (hipopotasemia). En las formas graves se produce un colapso circulatorio con grave hipotensión arterial, pudiendo sobrevenir la muerte en horas. El 90% de los casos de cólera no se distinguen clínicamente de una diarrea común. Los niños pueden presentar manifestaciones diarreicas leves con mayor frecuencia que los adultos, pero si hay diarrea copiosa como «agua con copos de arroz», pueden presentar shock hipovolémico, convulsiones e hipoglucemia.

Ante un cuadro clínico sospechoso, debe procederse a la toma de coprocultivos repetidos para estudio microbiológico. Un niño enfermo tiene un período de contagiosidad breve, generalmente de escasos días, rara vez se convierte en portador crónico y se recomienda en todo caso un control mediante coprocultivo 7 días después de finalizados los síntomas y el tratamiento, para garantizar la situación de no portador. La letalidad se cifra alrededor del 1%.

La definición de casos para la Red de Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles de la Comunidad Europea de 19/03/2002 específica: a) descripción clínica: cuadro clínico compatible con cólera, por ejemplo, diarrea mas o menos grave y vómitos de gravedad variable; b) criterios analíticos para el diagnóstico: b.1) aislamiento de las especies toxigénicas de *V. cholerae* 0-1 u 0-139 en heces o vómitos; b.2) demostración de una antitoxina específica y anticuerpos específicos; c) clasificación de los cuadros: c.1) posible (no aplica); c.2) probable (cuadro clínico con posible relación epidemiológica); c.3) confirmado (caso con clínica y con confirmación del Laboratorio).

La OMS en virtud del artículo 3.º del vigente Reglamento Sanitario Internacional también exige la declaración internacional tanto de los «casos» como de las «defunciones» debidas a *Vibrio* 0-139 y los incorpora a la denominación de «casos de cólera». Un cuadro clínico de cólera pediátrico por 0-1 padecido en historia clínica anterior, no protege frente al serotipo 0-139.

Vacunas contra el cólera

El preparado disponible en España se obtiene a través de los Servicios de Sanidad Exterior en puertos, aeropuertos o fronteras terrestres y en la Dependencia de

Sanidad de la Subdelegación del Gobierno en cada provincia. En caso de brote podrían estar disponibles a través de las Autoridades Sanitarias de cada Comunidad o ciudades Autónomas.

Vacuna «atenuada de bacterias vivas para administración oral (Orochol®-Berna)», para niños mayores de dos años y adultos

Vacuna que contiene cepa atoxigénica de *Vibrio cholerae O-1 Inaba 569-B* modificada genéticamente a la que mediante ingeniería genética, se le ha desprovisto del gen codificante de la subunidad A de la enterotoxina colérica y persisten los genes que codifican la subunidad B atóxica de la toxina y los que codifican antígenos superficiales que interactúan con la mucosa intestinal del vacunado. Resulta la cepa vacunal CVD-103 (Center of Development Vaccines, Univers. de Maryland, EE.UU.) que es inmunógena induciendo anticuerpos anti subunidad B y es bien tolerada. Se insertó en el genoma bacteriano vacunal, además el gen de la cepa de resistencia al mercurio (Hg) y así está marcada como Hg-R la cepa bacteriana viva.

Esta cepa se denomina CVD-103/HgR. Debe conservarse en frío entre +2°C y +8°C. (Tabla 2).

Tabla 2. Vacuna contra el cólera disponible en España (Sanidad Exterior)

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación (validez)
OROCHOL® (Berna)	<p>— Sobre A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Vibrio cholerae</i> bacterias vivas atenuadas de la cepa CVD-103 (Hg-R) a la concentración 2×10^8. • Liofilizada. • Sacarosa 21,4 mg. • Lactosa 0,6 g. • Aspartam y Sorbitol. <p>— Sobre B (Tampón):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bicarbonato Na 2,65g • Ac. ascórbico 1,65g • Lactosa 0,2 g 	<ul style="list-style-type: none"> • Dos sobres: uno con gérmenes liofilizados y otro con solución tampón. • Disolución de los dos sobres en líquido, para beber (> 2 años). 	+2°C / +8°C

En caso de brote podrían estar disponibles a través de las Autoridades Sanitarias.

Existen otras vacunas contra el cólera que no están disponibles en España, entre las que destacan:

Vacuna «muerta inactivada para administración oral (WC/rBS)»

1. Está constituida por *Vibrio cholerae* 0-1 de cuatro cepas (clásico inactivadas por calor, y *eltor* inactivadas por formol, ambas *Ogawa e Inaba*), con concentración de 10^{11} microorganismos enteros, que contienen pared celular (whole-cell) más la Subunidad B de la toxina colérica purificada (1 mg), obtenida por recombinación genética (rBS). La administración es de dos dosis, con intervalo de 7-14 días entre ellas, disolviendo el preparado conforme indica el prospecto (COLERVAC® de GSK). Sería la indicada ante la necesidad de vacunar a una mujer embarazada. Ensayos efectuados en Bangladesh, Perú y Suecia han demostrado su seguridad y una eficacia del 85-90% durante 6 meses a todos los grupos de edad, tras dos dosis con intervalo de una semana. A los tres años queda protección en el 60% de los vacunados adolescentes y adultos y menor porcentaje en niños de menor edad. Esta vacuna puede ofrecer cierta protección contra *Escherichia* enterotoxigénica (ECET).

2. Una variante de la vacuna (WC/rBS) que contiene la subunidad B producida por ingeniería genética, ha sido preparada y experimentada solo por Vietnam estando en curso de producción en Indonesia. Administrada en forma de dos dosis con intervalo de una semana, tiene eficacia del 66% al cabo de ocho meses en todos los grupos de edad.

3. En la actualidad se evalúan muchas otras vacunas, especialmente para superar su defecto de protección auténticamente eficaz frente a *V. cholerae eltor* 0-1 y frente al 0-139.

En una reunión de expertos a nivel mundial, en Diciembre 2002, en la que se analizó el papel de las vacunas orales contra el cólera en la prevención y el control de las endemias y de las epidemias, se concluyó que: 1) los diferentes tipos de vacunas orales son seguras y efectivas, pero deben incluir al serogrupo O139, 2) las vacunas orales debieran usarse en algunas situaciones endémicas y epidémicas (según pautas actualmente en desarrollo), y serán complementarias a las estrategias existentes (medidas higiénico-sanitarias debidamente aplicadas), y 3) se reforzarán o implantarán los sistemas de vigilancia de la diarrea aguda y del cólera.

No existen vacunas combinadas contra el cólera.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Confiere con una sola dosis, a partir del 8.º día protección elevada (95%), pero es de corta duración (6 meses) contra *Vibrio cholerae* clásico, menor (65%) contra *Vibrio eltor*, y no protege contra la cepa 0-139. En contraposición a estos criterios de EE.UU y Canadá, un reciente estudio de Indonesia no demuestra protección convincente en población expuesta a cólera durante largo tiempo tras la vacunación. Se estima su duración en seis meses. Un análisis retrospectivo en campaña de vacunación en masa llevada a cabo en el año 2000 por el Gobierno de los Estados Federa-

rales de Micronesia, indica sin embargo que confirió protección en una epidemia, habiéndose administrado como dosis única y junto a otras medidas de lucha habitual. Las personas del grupo sanguíneo 0 según algunos estudios responden mejor a esta vacuna con cepas CVD-103-HgR.

Recomendaciones

Su única indicación en nuestro medio incluye a los niños mayores de 2 años y adultos, que «viajen a países con áreas endémicas de cólera (y no por la cepa *O-139*» pues no protege frente a esta) y que se presuma vayan a consumir alimentos y agua sin garantías sanitarias de higienización y potabilidad.

En España, aun en caso de brote, debería individualizarse su aplicación, dada la relativa eficacia de la vacuna. Los consejos a cerca de evitar las exposiciones digestivas con riesgo, han tenido mejor relación costo /efectividad que la propia vacunación. Una vacuna ideal debería mostrar una respuesta inmune rápida, de larga duración, sin ó mínimos efectos colaterales, de dosis única y administración oral.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

No incluida en Calendario vacunal sistemático por no ser necesario en España y tiene un uso muy limitado actualmente.

Una dosis contiene «un sobre con vacuna» con al menos 2×10^8 bacterias vivas en forma liofilizada, con 21,4 mg. de sacarosa, 0,60 gr. de lactosa, aspartam (derivado de fenilalanina como edulcorante) y sorbitol. En «otro sobre contiene solución tampón» con 2,65 gr. de bicarbonato sódico, 1,65 gr de ácido ascórbico (vitamina C) y 0,2 gr. de lactosa que sirve para neutralizar el ácido gástrico. Se puede utilizar a partir de los 2 años de edad, mediante dosis única oral que induce protección medio año aproximadamente, siendo eficaz tras la primera semana de la administración. La posología pediátrica es, con ambos sobres de Orochol® disueltos al mismo tiempo en 50 mL. para menores de 5 años; y en 100 mL. para mayores de esta edad. Para viajes internacionales a zonas endémicas (es hoy su limitada y única indicación) no abona tasas a la Hacienda Pública pues es preparado oral y así lo especifica la circular de Sanidad Exterior (gratuidad para todas las vacunas incluidas en calendario por el Ministerio de Sanidad y las internacionales orales). Su precio de adquisición está en 17,45 euros (2003), viniendo facilitada por el Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio. Se disuelven los contenidos de ambos sobres en vaso de agua fría a 25°C removiendo 5-10 segundos y luego se bebe inmediatamente. No disolver en zumos, leche, ni bebidas que contengan gas carbónico (gaseadas). No ingerir alimentos sólidos ni una hora antes ni una hora después. Al ser vacuna con bacterias vivas, no se debe tomar por

vía oral ningún antimicrobiano ni ciertos antipalúdicos, en los siete días postvacunales. La protección alcanzada es eficaz a partir del octavo día post-ingesta y se mantiene al menos seis meses. (Tabla 3)

Tabla 3. Pautas de vacunación contra el cólera

Vacuna (Laboratorio)	Edad de administración (vía)	N.º Dosis (intervalo)	Dosis refuerzo
OROCHOL® (Berna)	<2 a 5 años (oral)	1 dosis disolviendo el contenido de ambos sobres en agua a 25°C. Disolver y beber. Dosis 50 mL	Cada seis meses (una dosis con los dos sobres).
OROCHOL® (Berna)	>5 años (oral)	1 dosis disolviendo el contenido de ambos sobres en agua a 25°C. Disolver y beber. Dosis 100 mL	Cada seis meses (una dosis con los dos sobres).

Reacciones adversas

En general es bien tolerada y en escasas ocasiones ha producido anorexia, náuseas, epigastralgia, y diarrea menor (2%).

Precauciones y contraindicaciones

No debe administrarse en menores de 2 años de edad. No revacunar a quienes hubiesen tenido reacción postvacunal grave con diarrea o reacción sistemática, tras dosis previas de esta vacuna. Está contraindicada en pacientes con inmunocompromiso (inmunodeficiencias primaria o secundaria o inmunosupresión), leucosis, linfomas, neoplasias, así como infección HIV y de igual forma, en los convivientes del entorno familiar si viajan con ellos. No se recomienda en general durante el embarazo (véase otra opción más adelante), ya que es vacuna bacteriana viva atenuada y genéticamente modificada. La lactancia materna no es inconveniente en caso de necesaria vacunación.

No debe administrarse en presencia de, proceso febril intercurrente, gastrointestinal, reacciones de hipersensibilidad a la vacuna o constituyentes de la solución tamponada y esto último sería contraindicación para futuras dosis. En los pacientes con fenilketonuria debe valorarse, el que contiene Aspartam (en el sobre con los antígenos vacunales) que es un derivado de fenilalanina.

Interacciones y compatibilidades

Si se precisa profilaxis antipalúdica con cloroquina o doxiciclina, esta se iniciará una semana después de la vacunación, pues altera la eficacia de la vacuna. Con mefloquina y proguanil no hay disminución de eficacia y puede ser administrada al mismo tiempo.

El intervalo entre la administración, de vacuna tifoidea «oral Ty21a cápsulas» (Vivotif®) y de la anticolérica, debe ser al menos de tres días desde la última dosis de antitífica, y para la administración de la presentación «oral Ty21a sobres», este intervalo no es necesario. No hay interacciones descritas entre esta vacuna y la inyectable antitífica con cepas muertas (Typhim-Vi®) de los laboratorios APMSD.

Si hubo tratamiento con algún antimicrobiano por vía oral para otra patología del individuo, el intervalo a observar será de 7-10 días postfinalización de dicho tratamiento, y hasta la aplicación de esta vacuna anticolérica.

Actuación en casos especiales

La OMS ha dispuesto que queden almacenadas dos millones de dosis de la vacuna WC/rBS para poblaciones de alto riesgo, que podrán ser gestionadas por el Grupo Consultivo dentro de la Secretaría de la OMS.

Situaciones de riesgo

Ante la sospecha de un cuadro clínico compatible en un niño o adulto, aunque no proceda de viajes o estancia en países con áreas endémicas, debe solicitarse coprocultivo específico para *V. cholerae*.

En caso presuntivo o confirmatorio microbiológico, se «notificará urgentemente» a las Autoridades Sanitarias a los efectos del Reglamento Sanitario Internacional, ya que es de Declaración Urgente con Datos Epidemiológicos Básicos (DBE), procediéndose a:

- Hospitalización bajo «aislamiento estandar» del paciente para su rápido tratamiento, cursándose coprocultivos del enfermo y de los convivientes cercanos. La cepa en caso de aislado positivo, siempre debe estudiarse respecto a su poder toxigénico, así como su sensibilidad antimicrobiana.
- Atención especial a la eliminación de sus vómitos y deposiciones, desinfectándolas con hipoclorito sódico (lejía 40%) antes de su vertido a la red de alcantarillado.
- Vigilancia de contactos próximos durante 5 días. No está indicada en ellos la vacunación, pero sí pudiera estarlo la quimioprofilaxis.
- Se prestará especial atención a los alimentos de todo tipo y aguas para evitar otros casos, realizando los estudios microbiológicos de aguas y alimentos sospechosos.

- Actuación médico-ambiental a través del Programa correspondiente de Atención Primaria en su hábitat.
- Desinsectación domiciliaria.
- Ningún país exige hoy la Certificación de Vacunación Internacional a viajeros procedentes de zonas infectadas, ni para ir a ellos.

Vacunación de contactos

Tiene escaso o nulo valor.

Inmunoprofilaxis pasiva

No hay disponibles preparados específicos. La transferencia pasiva de anticuerpos trasplacentarios de la madre al hijo y por la leche materna protege de la enfermedad clínica en las primeras semanas, pero no de la colonización intestinal.

Quimioprofilaxis

Esta tiene una utilidad limitada, pues no es significativa su eficacia si la transmisión de la enfermedad es baja en tal área geográfica. Puede utilizarse ante una tasa alta de transmisión, pero adicionalmente con otras medidas. Caben las opciones de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), tetraciclina, doxiciclina (riesgo de pigmentación dental y no administrar en < 8 años), eritromicina (40 mg/kg/día). En niños no puede administrarse fluoroquinolonas, pero si puede utilizarse en mayores (no en embarazadas). En la India han sido descritas cepas con resistencia a fluoroquinolonas. En embarazadas puede prescribirse eritromicina y furazolidona. En áreas endémicas existen cepas resistentes a la tetraciclina y /o al cotrimoxazol (TMP-SMZ). La cepa *0-139* es resistente a TMP-SMZ.

Otras consideraciones prácticas

Las grandes medidas de prevención son: alimentación higiénica y hábitos adecuados, bebidas controladas sanitariamente con especial atención al agua, control de excretas y aguas residuales, e higiene personal apropiada.

El *Vibrio cholerae 0-1* y el *0-139* pueden sobrevivir en numerosos alimentos hasta 5 días a temperatura ambiente y hasta 10 días entre +5 y 10°C. También sobrevive a la congelación. En mariscos y vegetales crudos puede mantenerse viable muy bien. Es sensible a pH ácido 4-5 y a la desecación. La irradiación gamma y la temperatura por encima de 71°C, los destruye.

El comercio internacional de alimentos sólo de forma muy reducida, contribuye a la expansión de brotes. Las recomendaciones a la población en caso de brotes incluyen:

1. Calentar suficientemente los alimentos crudos (temperatura $>70^{\circ}\text{C}$).
2. Consumir de inmediato los alimentos cocinados.
3. Almacenar correctamente los alimentos cocinados.
4. Recalentar en su caso correctamente los alimentos cocinados.
5. Evitar contactos entre alimentos crudos y cocinados.
6. Comprar siempre que se pueda alimentos elaborados registrados.
7. Lavarse repetidamente las manos.
8. Mantener todas las superficies de la cocina limpias.
9. Usar agua e hielo con garantías sanitarias.
10. Prestar especial atención a la preparación de biberones en niños pequeños, así como a los chupetes.

Las previsiones irán orientadas en caso de alarma a:

1. Vigilancia epidemiológica.
2. Control de productos alimentarios:
 - Comercio internacional.
 - Mercado interno.
 - Recomendaciones a la población.
 - Manipuladores de alimentos.
 - Consumidores en general.
3. Medidas de saneamiento integral.

Esta enfermedad queda recogida como una enfermedad incluida en el Reglamento Sanitario Internacional, y en la Lista Indicativa de Enfermedades Transmisibles del Anexo de la Decisión 2119/98/CE de 24/09/1998 sobre Red de Vigilancia y Control en la CE. Está además comprendida en la Red de Vigilancia Epidemiológica Comunitaria de acuerdo con el punto 2.5.4 (enfermedades graves importadas) del Anexo 2 de la Decisión 2000/96/CE de 22/12/1999, modificada por la Decisión de la Comisión de 17/07/2003.

Bibliografía

- ALBERT MJ, QADRI F, WAHED MA, AHMED T, HAMIDUR RAHMAN AS, AHMED F et al. «Supplementation with Zinc, but Not Vitamin A, Improves Seroconversion to Vibriocidal Antibody in Children Given an Oral Cholera Vaccine». *J Infect Dis* 2003; 187: 909-913
- OMS. «Note informative de l'OMS. Vaccines anticholériques». *Weekly Epidemiol Record* 2001; 76:117-24.
- SEAS C, DUPONT HL, VALDEZ LM, et al. «Practical Guidelines for the treatment of cholera». *Drugs*. 1996; 51: 966-973

- SUHARNO, SIMAMJUNTAK, WITHMANN. «Safety and Immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine CVD-103HgR in 5-9 year-old Indonesian children». *Lancet* 1992; 340: 689-694
- VAN LOON FP, CLEMENS JD, CHAKRABORTY J et al. «Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: Results from three-year follow-up». *Lancet* 1990; 335: 270
- WHO. Guidelines for cholera control. Geneve. 1993
- WHO. «Surveillance du cholera du a *V. cholerae* O-139». *Weekly Epidemiol Record* 1994; 69: 45-52
- WHO. Cholera and other epidemic diarrhoeal diseases control. Technical cards on environmental sanitation. 1997. WHO/EMC/DIS,97.6.
- WHO. «Cholera Monitoring of *Vibrio cholerae* O-139». *Weekly Epidemiological Record* 1998; 73:303.
- WHO. «Cholera-2001». World Health Organization. *Weekly Epidemiol Record* 2002; 77: 257-65 y 287
- WHO. «Cholera, 2002». World Health Organization. *Weekly Epidemiol Rec* 2003; 78: 269-276

Recursos en Internet

- <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/96vol22/dr2210ea.html>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/colera.htm>
- <http://www.mpsp.org/mpsp/Boletines/Boletin6/colera.htm>
- http://www.vacunas.net/capitulo5_1.htm#1
- <http://www.who.int/wer/2003/en/wer7831.pdf>
- <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7616.pdf>
- http://www.who.int/ith/chapter05_02.html#cholera
- <http://www.who.int/inf-fs/en/fact107.html>
- <http://www.who.int/csr/disease/cholera>
- <http://www.who.int/health-topics/cholera.htm>
- http://www.who.int/emc/outbreak_news/disease_indices/chol-index.html
- <http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lecturecholera>
- <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch024.htm>

Preguntas

¿ La actual vacuna contra el cólera de uso en España es inactivada?

No, es una vacuna que contiene las bacterias del cólera en forma viva pero derivada de cepa atoxigénica y que ha sido modificada genéticamente mediante ingeniería genética al quitarle el gen responsable de la codificación de la subunidad A de la enterotoxina colérica, respetando los que codifican los determinantes antigénicos que inducirán anticuerpos protectores frente al patógeno. Su uso es para administración oral.

¿ La reciente aparición de *Vibrio cólera* serotipo O-139 en ciertos países asiáticos a los que tenemos que viajar, nos debía llevar a aplicar, para con un grupo de viajeros con niños a tales zonas para residir durante meses, la vacuna actual en España?

No, su uso únicamente está indicado para adultos y niños inmunocompetentes (\geq de 2 años) que viajen a países con áreas endémicas de cólera y que esta enfermedad no lo sea por el citado serotipo O-139, ya que no hay comunidad antigénica entre este serotipo especial y los antígenos contenidos en la vacuna actual en España. Por lo tanto no debe utilizarse.

Al administrar por indicación, a un niño viajero a área endémica de cólera, la vacuna por vía oral. ¿ Debe observarse algún período de tiempo respecto de la administración vía oral también de antimicrobianos?

Es cierto. Al tratarse de una vacuna que contiene bacterias vivas administradas para reproducción vegetativa en el interior del tracto intestinal, debe observarse que el intervalo prevacunal o postvacunal respecto de la administración de cualquier antimicrobiano oral debe respetar 7-10 días, para evitar que esta medicación destruya a las bacterias vivas de la vacuna que portando los antígenos inducirán la respuesta protectora inmune. Si no hay bacterias vivas vacunales, no hay antígenos inductores y si no existen estos no habrá respuesta protectora generada en sus días.

Al tener que desplazarme con mi familia a país con áreas geográficas de cólera, nos exigirán la vacunación certificada en el documento Internacional de Vacunación.

Ningún país exige hoy la Certificación de Vacunación Internacional a viajeros procedentes de países libres de enfermedad y que tienen destino a los que tienen áreas de endemia de la enfermedad. Ni tampoco para el retorno de tales viajes, de acuerdo con las normas actuales de la OMS.

Difteria, Tétanos, Tos ferina (DTP)

Fernando Moraga Llop
Magda Campins Martí
José María Corretger Ravet

Vacunación antidiftérica

Microorganismo causal

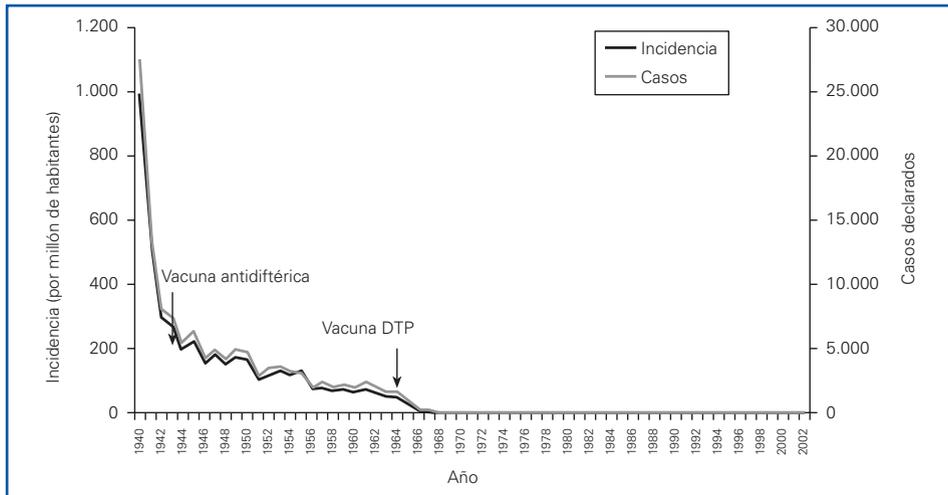
Corynebacterium diphtheriae es un bacilo grampositivo, inmóvil, no esporulado ni capsulado, pleomórfico y patógeno humano exclusivo, que puede ser o no toxigénico. La capacidad para producir exotoxina, lo que le confiere su poder patógeno, está mediada por la infección de la bacteria por un bacteriófago. La exotoxina se libera por el microorganismo en la puerta de entrada, generalmente la mucosa faríngea, y provoca necrosis celular local; después, se disemina por vía hematógena y tiene un tropismo especial por el sistema nervioso periférico y el miocardio. Existen cuatro tipos de *C. diphtheriae*: *gravis*, *intermedius*, *mitis* y *bellanti*.

Epidemiología

La epidemiología de la difteria se modificó de forma espectacular con el descubrimiento por Ramon del toxoide diftérico en 1923-1924. Hasta entonces, era una enfermedad de distribución mundial, de presentación epidémica, con ciclos de aproximadamente 10 años y de predominio en los meses fríos.

La vacunación antidiftérica se introdujo en España con carácter obligatorio en 1943. La inmunización sistemática se inició en 1964 como vacuna combinada con el toxoide tetánico y la vacuna antipertusis (vacuna DTP). En la **Figura 1** se muestra la evolución de la difteria en España desde 1940. Las tasas de incidencia de esta enfermedad en nuestro país se indican en la **Tabla 1**. La difteria está eliminada en España, habiéndose registrado los dos últimos casos en 1986.

La evolución epidemiológica ha sido similar en la mayor parte de los países europeos, con la casi total eliminación de la enfermedad a partir de 1970. Sin em



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 1. Evolución de la difteria en España (1940-2002). Serie anual.

Tabla 1. Tasas de incidencia de difteria en España (EDO, 1980-2003)

Año	Número de casos	Tasa \times 100.000 habitantes
1980	7	0,2
1981	4	0,1
1982	7	0,2
1983	0	0
1984	1	0
1985	0	0
1986	2	0,1
1987-2003	0	0

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO.

bargo, la aparición posterior de dos brotes epidémicos hizo resurgir el interés por esta infección: el primero, ocurrido entre 1982 y 1985, afectó a varios países y alcanzó su incidencia máxima en 1983 (1.917 casos declarados); el segundo brote, se inició en 1990 en Rusia y ha sido el más importante de los últimos años. El número de casos declarados fue: 1.214 en 1990, 3.126 en 1991, 5.744 en 1992, 19.461 en 1993, 47.808 en 1994 y 50.412 en 1995. La epidemia se extendió a 14 estados independientes de la antigua Unión Soviética (Armenia, Azerbayán, Bielorrusia, Estonia, Georgia, Kazajstán, Kirguizistán, Letonia, Lituania, Moldavia, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania, Uzbekistán), y se alcanzaron tasas de incidencia de hasta 31 casos por 100.000 habitantes, en Tayikistán en 1994. La letalidad osciló entre el 3% y el 4%. Las campañas masivas de vacunación, llevadas a cabo en 1995 y 1996, dieron lugar a una progresiva

disminución de la incidencia de la enfermedad. Además, varios países europeos han registrado casos importados de estas áreas: Turquía (69 casos en 1993), Finlandia (10 entre 1993-1996), Reino Unido (8 entre 1993-1996), Alemania (8 entre 1993-1996) y casos aislados en Bélgica, Bulgaria, Escocia, Grecia, Polonia y Noruega.

En los últimos años la situación de la difteria en los Nuevos Estados Independientes y en la Federación Rusa, ha pasado de 50.412 casos en 1995 a 1.500 en 1999 y 2000, aunque en 1998 se observó un incremento del número de casos en la región de San Petersburgo con una incidencia de 2,6/100.000. En el momento actual el riesgo de resurgimiento de la difteria en países de la Unión Europea es bajo, citando como ejemplo a Finlandia donde a pesar del importante tráfico con la frontera rusa se han registrado últimamente muy pocos casos. Los últimos en países miembros de la UE se dieron en Francia en 2002 en una niña china inmigrante y en Italia, en ese mismo año, en un niño de 14 años. Actualmente, Letonia es el país que mayor incidencia presenta, con 1.288 casos y 96 muertes entre los años 1993 y 2001.

La eficacia de las medidas preventivas ha conseguido la práctica eliminación de la difteria en los países industrializados, pero es todavía un problema sanitario importante en los países de renta baja, con una letalidad mundial estimada de 5.000 personas/año (2001).

El gran peligro de la difteria en los países que, como España, están libres de la enfermedad desde hace años es la posibilidad de la introducción de cepas toxigénicas procedentes de otros países, con el consiguiente riesgo de aparición de casos en la población adulta que, en una elevada proporción, está desprotegida frente a la enfermedad. En España, la cobertura vacunal actual en la población pediátrica es del 95%, cifra que corresponde al porcentaje de niños menores de un año que han recibido 3 dosis de vacuna DTP. Sin embargo, la prevalencia de anticuerpos protectores ($> 0,01$ UI/mL) en la población adulta es muy baja. En el último estudio de seroprevalencia realizado en España en 1996 se obtuvieron los siguientes resultados: prevalencia del 96% en niños menores de 10 años y una disminución importante en las concentraciones de anticuerpos a partir de esta edad, con sólo el 32% de personas inmunes en el grupo de 30 a 39 años. En un estudio realizado en Cataluña en 1995 la seroprevalencia en la población mayor de 15 años, que incluía adultos mayores de 64 años, fue sólo del 26%.

Manifestaciones clínicas

La difteria se transmite por contacto íntimo con enfermos o con portadores, a través de las secreciones, especialmente las respiratorias. La contagiosidad de la infección es sólo de 4 días en los pacientes que reciben tratamiento antibiótico adecuado. El periodo de incubación es de 2 a 7 días, aunque puede ser más prolongado. Las manifestaciones clínicas varían según la localización anatómica de la enfermedad: nasal, faringoamigdalal, laringotraqueal (crup diftérico), cutánea, conjuntival, ótica y vaginal. La forma de presentación más frecuente es la faringoamigdalal, que se inicia con fiebre poco elevada, taquicardia, disfagia, voz gangosa y reacción adenopática

submaxilar uni o bilateral; rápidamente se forman las típicas membranas, inicialmente blanco-nacaradas, que se extienden fuera de las amígdalas y que sangran con facilidad al intentar desprenderlas. La difteria laríngea puede ser la única localización del proceso o producirse como consecuencia de la propagación de una difteria faríngea o nasal. Esta última forma se caracteriza por rinorrea sanguinolenta y por la presencia de membranas en el tabique nasal. Las principales complicaciones de la difteria son polineuritis, en forma de parálisis del velo del paladar, de la acomodación, diafragmática o de las extremidades inferiores, miocarditis y alteraciones renales.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la identificación de *C. diphtheriae* en las membranas faringoamigdalares por examen directo, cultivo y demostración de la capacidad toxigénica de la cepa. La técnica de detección de la toxina por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más útil para un diagnóstico rápido, por lo que es el método de elección.

Vacunas contra la difteria

La utilización de la toxina diftérica como agente inmunizante se inició en el siglo XIX. Las investigaciones de Paul Ehrlich y de Behring culminaron con la obtención de un preparado toxina-antitoxina que se utilizó por primera vez como agente inmunizante en 1914, y en 1924 Ramon consiguió la detoxificación efectiva de la toxina. Para la producción de la vacuna antidiftérica convencional se utiliza la cepa de *C. diphtheriae* PW8, detoxificada con formaldehído y purificada, y adsorbida en sales de aluminio. Existen dos tipos de toxoide diftérico: tipo infantil (D) que contiene entre 10 y 25 Lf, o no menos de 30 UI, indicado para niños menores de 7 años, y el toxoide tipo adulto (d) con un contenido inferior a 2 Lf o no menos de 4 UI, indicado en niños mayores de 7 años, adolescentes y adultos.

El toxoide diftérico se presenta en forma combinada con el toxoide tetánico y con la vacuna de la tos ferina. La vacuna monovalente no está disponible en la actualidad. Los preparados comerciales disponibles (**Tablas 2-6**) son los siguientes:

1. Vacunas combinadas bivalentes: con el toxoide tetánico (DT y dT), según contengan toxoide diftérico tipo infantil (D) o tipo adulto (d).
2. Vacunas combinadas trivalentes: con el toxoide tetánico y la vacuna de la tos ferina (DTP o vacuna triple bacteriana), de células enteras (DTPe o DTPw, según la nomenclatura internacional) o acelular (DTPa y dTpa, según contenga toxoide diftérico tipo infantil o tipo adulto con componente antigénico reducido o no de *Bordetella pertussis*) (ver apartado de la vacuna de la tos ferina).
3. Vacunas combinadas tetravalentes: vacunas combinadas de DTPe o DTPa con las vacunas Hib, HB o VPI.
4. Vacunas combinadas pentavalentes: vacunas combinadas de DTPa con las vacunas Hib, HB o VPI.
5. Vacuna combinada hexavalente: vacuna combinada de DTPa con las vacunas Hib, HB y VPI.

Tabla 2. Vacunas combinadas antidiftéricas, antitetánicas y antipertusis

<p><i>Vacunas bivalentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DT* y dT*
<p><i>Vacunas trivalentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DTPe*, DTPa* y dTpa*
<p><i>Vacunas tetravalentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DTPe/Hib*, DTPe-HB* y DTPe-VPI • DTPa/Hib*, DTPa-HB* y DTPa-VPI
<p><i>Vacunas pentavalentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DTPe-VPI/Hib • DTPa-VPI/Hib*, DTPa-VPI-HB y DTPa-HB/Hib
<p><i>Vacunas hexavalentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DTPa-VPI-HB-Hib* • DTPa-VPI-HB/Hib*

* Vacunas comercializadas en España (diciembre 2003).

Cuando aparece el signo / significa que el componente Hib se presenta liofilizado y se mezcla con el resto de antígenos del preparado vacunal; el guión entre los diferentes componentes vacunales indica que éstos se presentan en forma líquida.

Tabla 3. Vacunas DT y dT disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Tipo infantil o DT:	
ANATOXAL DITE BERNA® (Berna)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) Fosfato de aluminio Tiomersal
Tipo adulto o dT:	
ANATOXAL TEDI BERNA® (Berna)	Toxoide diftérico 2 Lf (≥ 4 UI)
DIFTAVAX® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI)
TD ADULTOS LETI® (Leti)	Fosfato o hidróxido de aluminio Tiomersal
DITANRIX® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 2,5 Lf (≥ 2 UI) Toxoide tetánico 5 Lf (≥ 20 UI) Hidróxido de aluminio Timerfonato sódico

Lf: unidades de floculación.

Tabla 4. Vacunas DTP y dTpa disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Vacuna DTPe:	
ANATOXAL DITEPER BERNA® (Berna)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI)
DTP MÉRIEUX® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 60 UI)
	<i>Bordetella pertussis</i> inactivadas ≥ 4 UI
	Fosfato o hidróxido de aluminio
	Tiomersal
Vacuna DTPa:	
INFANRIX® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI)
	Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI)
	TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg
	Hidróxido de aluminio
	2-fenoxietanol
	Formaldehído
Vacuna dTpa:	
BOOSTRIX® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 2,5 Lf (≥ 2 UI)
	Toxoide tetánico 5 Lf (≥ 20 UI)
	TP 8 mcg, HAF 8 mcg, PER 2,5 mcg
	Hidróxido y fosfato de aluminio
	2-fenoxietanol
	Formaldehído

Lf: unidades de floculación.

TP: toxina pertúsica.

HAF: hemaglutinina filamentosa.

PER: pertactina.

Tabla 5. Vacunas combinadas con DTPe disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Vacuna DTPe/Hib:	
TTRACT-HIB® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI)
	Toxoide tetánico 10Lf (≥ 60 UI)
	<i>Bordetella pertussis</i> inactivadas ≥ 4 UI
	PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico
	Hidróxido de aluminio
	Trometamol
	Tiomersal

Tabla 5 (continuación)

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Vacuna DTPe-HB: TRITANRIX-HEP B® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10Lf (≥ 60 UI) <i>Bordetella pertussis</i> inactivadas ≥ 4 UI HBsAg recombinante 10 mcg Hidróxido y fosfato de aluminio 2-fenoxietanol Tiomersal
Vacunas combinadas con DTPe obtenidas por mezclas autorizadas de especialidades farmacéuticas: DTPe con Hib (vacuna tetravalente) (ANATOXAL DITEPER BERNA + HIBTITER) DTPe-HB con Hib (vacuna pentavalente) (TRITANRIX-HEP B + HIBERIX)	

Lf: unidades de floculación.

PRP: polirribosil-ribitol-fosfato.

Tabla 6. Vacunas combinadas con DTPa disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Vacuna DTPa/Hib: INFARIX-HIB® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio 2-fenoxietanol Formaldehído
Vacuna DTPa-HB: INFARIX-HEP B® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg HBsAg recombinante 10 mcg Hidróxido y fosfato de aluminio 2-fenoxietanol Formaldehído

Tabla 6 (continuación)

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Vacuna DTPa-VPI/Hib:	
INFANRIX IPV+HIB® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg Virus polio inactivados 1, 2, 3 (40, 8, 32 U) PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio 2-fenoxietanol
PENTAVAC® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide diftérico ≥ 30 UI Toxoide tetánico ≥ 40 UI TP 25 mcg, HAF 25 mcg Virus polio inactivados 1, 2, 3 (40, 8, 32 U) PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio 2-fenoxietanol Formaldehído Trometamol
Vacuna DTPa-VPI-HB-Hib:	
HEXAVAC® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide diftérico 30 Lf (≥ 20 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg Virus polio inactivados 1, 2, 3 (40, 8, 32 U) HBsAg recombinante 5 mcg PRP (Hib) 12 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio Trometamol
Vacuna DTPa-VPI-HB/Hib:	
INFANRIX HEXA® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg Virus polio inactivados 1, 2, 3 (40, 8, 32 U) HBsAg recombinante 10 mcg PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido y fosfato de aluminio 2-fenoxietanol

Lf: unidades de floculación.

TP: toxina pertúsica.

HAF: hemaglutinina filamentosa.

PER: pertactina.

PRP: polirribosil-ribitol-fosfato.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Se considera protectora una concentración de anticuerpos antitoxina diftérica igual o superior a 0,01 UI/ml, aunque para garantizar una protección absoluta se requieren títulos superiores a 0,1 UI/ml. Entre el 95 y el 100% de los niños vacunados con 4 dosis de DTP alcanzan concentraciones séricas de anticuerpos superiores a 0,01 UI/ml, con cifras medias entre 0,1 y 1 UI/ml. Esta inmunidad adquirida persiste elevada durante 5 años y disminuye de forma progresiva hasta los 10 años. Aunque no se han realizado ensayos clínicos de eficacia de la vacuna antidiftérica, estudios de casos y controles muestran cifras de efectividad superiores al 85%. La casi completa desaparición de la enfermedad en los países con elevada cobertura vacunal y la experiencia adquirida en el control de brotes mediante campañas de vacunación son pruebas evidentes de su efectividad.

Recomendaciones

Esta vacuna forma parte de los calendarios de vacunaciones sistemáticas del niño y del adulto. Está indicada en todos los niños, a partir de los 2 meses de vida, en los adolescentes y en los adultos.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

La pauta vacunal en el niño incluye la administración de 6 dosis (Tabla 7). La primovacunación consta de tres dosis, administradas a partir de los 2 meses de edad y a intervalos de 4-8 semanas, en forma de vacuna DTPa (o DTPe) o combinada con otras vacunas del calendario. La cuarta dosis se administra a los 6-12 meses de la tercera, habitualmente entre los 15 y 18 meses de edad. La quinta dosis se aplica entre los 3 y 6 años (DTPa), preferentemente después de transcurridos 3 años de la cuarta dosis, siempre que ésta no se haya inyectado más tarde de los 4 años de edad, y es preferible a los 6 años. A los 13-16 años, se recomienda administrar una sexta dosis, en forma de dTpa o dT, que debe repetirse a intervalos de 10 años durante toda la vida.

Tabla 7. Pauta de vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina según la edad y el tipo de vacuna que se utilice

Vacuna	Edad	Número de dosis / intervalo	Dosis de refuerzo
DTPa / DTPe o como vacuna combinada	2, 4, 6 meses	3 dosis / 4-8 semanas	15-18 meses (DTPa) 3-6 años (DTPa)
dTpa o dT	13-16 años	1 dosis	Cada 10 años, toda la vida

La vacunación puede hacerse también con vacunas combinadas tetra, penta o hexavalentes siguiendo el mismo calendario vacunal o adaptándolo de acuerdo con las indicaciones expuestas en los capítulos correspondientes. Si existe contraindicación del componente pertusis, se debe utilizar un preparado DT o dT, según la edad.

La inmunización del adulto no vacunado previamente debe hacerse con una pauta de tres dosis de vacuna dT, administradas a los 0, 1-3 meses y 6-12 meses. Después es conveniente la revacunación cada 10 años, con una dosis de dTpa o dT. La primovacunación en el adulto sólo se puede hacer con la vacuna dT; en la actualidad se realizan ensayos clínicos con vacuna dTpa para valorar su uso en primovacunación. Nunca hay que reiniciar pautas en personas que ya han recibido alguna dosis de vacuna, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis.

La posología es de 0,5 mL por dosis.

Las vacunas DTPe, DTPa, DT, dTpa y dT se deben administrar por vía intramuscular en la cara anterolateral del vasto externo o en el deltoides, según la edad. El preparado se debe agitar antes de su administración, ya que con la vacuna homogeneizada disminuye el riesgo de reacciones locales. Se recomienda también que la vacuna permanezca unos minutos a temperatura ambiente antes de su administración.

En la **Tabla 8** se resumen las características de administración de las vacunas DTPe / DTPa.

Tabla 8. Características de la administración de la vacuna DTPe / DTPa

Vacuna DTPe / DTPa	Recomendaciones	Tener en cuenta
Edad de administración	1. ^a dosis: 2 meses 2. ^a dosis: 4 meses 3. ^a dosis: 6 meses 4. ^a dosis: 15-18 meses 5. ^a dosis: 3-6 años	Intervalo mínimo entre las dosis de primovacunación: 4 semanas Puede administrarse combinada con otros antígenos vacunales
Volumen de dosis a administrar	0, 5 mL por dosis	—
Número de dosis	5	6. ^a dosis a los 13-16 años (dTpa o dT)
Lugar de inyección	Músculo vasto externo del muslo en el niño < 18-36 meses Deltoides en el niño > 18-36 meses	No administrar en glúteos

Tabla 8 (continuación)

Vacuna DTP _e / DTP _a	Recomendaciones	Tener en cuenta
Vía de administración	Intramuscular profunda	La administración subcutánea o intramuscular superficial incrementa considerablemente la reactogenicidad. Nunca vía intravenosa
Tipo de aguja (Gauges × pulgada)	Niños ≤ 2 meses: color cono de aguja: Naranja (25G × 5/8") Niños ≥ 2 meses: color cono de aguja: Azul (23G × 1")	Según fabricantes puede presentarse en jeringa precargada

Reacciones adversas

Debido a la administración de esta vacuna en forma combinada con los componentes tetánico y de la tos ferina, es difícil conocer el agente responsable de las reacciones adversas. La reactogenicidad local es frecuente, en forma de dolor, tumefacción y eritema en el punto de la inyección (40-73% de los vacunados). Estas manifestaciones clínicas son leves y transitorias. También, puede aparecer un nódulo cutáneo doloroso de unas semanas de duración. Las reacciones generales son menos frecuentes e incluyen fiebre, malestar general, somnolencia, irritabilidad, astenia y anorexia. Las reacciones anafilácticas de tipo inmediato son excepcionales y las de tipo fenómeno de Arthus u otras reacciones retardadas suelen presentarse con la administración frecuente y repetida de dosis de recuerdo, por lo que son más frecuentes en el adulto.

Precauciones y contraindicaciones

Al igual que cualquier vacuna está contraindicada en las personas con enfermedad febril aguda grave, con antecedentes de anafilaxia a algún componente vacunal o de reacciones locales o generales graves a dosis previas. La vacuna DT está contraindicada en niños a partir de los 7 años de edad, excepto cuando no se disponga de vacunas dT ni dTpa y exista un riesgo elevado de la enfermedad. No existe contraindicación de la vacuna dT durante el embarazo, pero siempre es preferible su administración después del primer trimestre.

Interacciones e incompatibilidades

No se conocen interacciones ni incompatibilidades con otros productos inmunobiológicos ni con otros fármacos.

Actuación en casos especiales

En caso de padecimiento de la difteria, se debe proceder a la vacunación o a la revacunación durante la convalecencia de la enfermedad porque ésta no confiere inmunidad duradera.

Situaciones de riesgo

Como en caso de un brote epidémico, además del conjunto de medidas sanitarias para su control, las personas susceptibles deberán ser vacunadas o revacunadas, incluso en presencia de una enfermedad febril aguda, siguiendo las pautas citadas anteriormente. En la **Figura 2** se muestra la guía de actuación para profesionales sanitarios ante la aparición de un caso de difteria (Ministerio de Sanidad y Consumo).

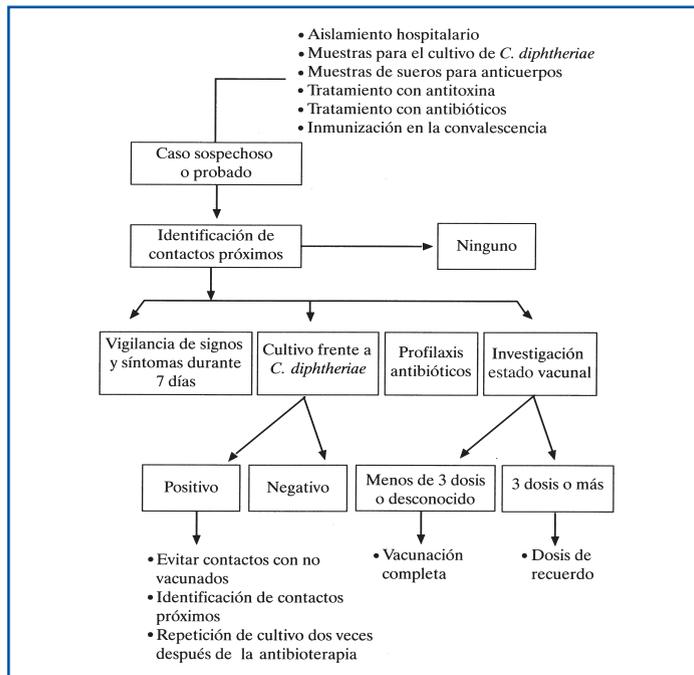


Figura 2. Guía de actuación para profesionales sanitarios. Conducta a seguir ante la aparición de un caso de difteria.

Vacunación de contactos

La inmunización de los contactos de un caso de difteria está indicada en las siguientes personas:

- contactos no vacunados o con estado vacunal desconocido,
- contactos vacunados pero que recibieron la última dosis hace más de 5 años,
- portadores vacunados pero que recibieron la última dosis hace más de un año.

La pauta vacunal dependerá del estado vacunal previo:

- vacunación completa hace más de 5 años: una dosis de recuerdo,
- vacunación incompleta: completar las dosis restantes,
- no vacunación previa: primovacuna con tres dosis.

Inmunoprofilaxis pasiva

- El uso de la antitoxina diftérica de origen equino no se recomienda en la actualidad para la prevención de la enfermedad en los contactos que han recibido una adecuada quimioprofilaxis, debido a la falta de evidencia de su eficacia y por el riesgo elevado (5-20%) de reacciones anafilácticas al suero de caballo.
- En el tratamiento de la enfermedad el uso de la antitoxina debe ser precoz, ya que no actúa sobre la toxina fijada en los tejidos. La posología es entre 20.000 y 120.000 U, según la gravedad y la localización de la enfermedad (Tabla 9). Es preferible la administración por vía intramuscular, aunque en casos muy graves puede usarse por vía intravenosa, pero se deben adoptar las medidas necesarias para evitar un shock anafiláctico, con perfusión lenta y diluida en suero fisiológico al 1/20. La cantidad total se administra en una sola dosis, pero en las formas tóxicas se pueden añadir pequeñas dosis en días sucesivos para neutralizar la toxina circulante que pueda liberarse.

Tabla 9. Antitoxina en el tratamiento de la difteria

Tipo de difteria	Dosis en Unidades	Vía
Naso-faríngea	40.000 - 60.000	IM
Faríngea o laríngea	20.000 - 40.000	IM o IV
Formas extensas o de diagnóstico tardío	80.000 - 120.000	IV

Quimioprofilaxis

Las personas que han permanecido en contacto próximo con enfermos de difteria deben recibir, independientemente de su estado vacunal, y siempre después de la

realización de un frotis faríngeo para cultivo, una dosis de penicilina G benzatina, 600.000 UI en niños de peso inferior a 30 Kg o 1.200.000 UI en niños de peso igual o superior a 30 Kg y adultos, por vía intramuscular. También puede utilizarse eritromicina por vía oral, 40-50 mg/Kg/d (dosis máxima: 2 g/d) repartido en cuatro dosis, durante 7 días. La justificación de la quimioprofilaxis se basa en la ausencia de eficacia absoluta de la vacunación.

Bibliografía

- ARÍSTEGUI J, USONIS V, COOVADIA H, RIEDEMANN S, GATCHALIAN S, BOCK HL. «Facilitating the WHO Expanded Program of Immunization (EPI): the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b vaccine». *Inter Pediatr Infect Dis* 2003; 7: 143-151
- CDC. «Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccines use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». *MMWR* 1991;40:1-28.
- CAMPINS M, MORAGA FA. «Las vacunas en la profilaxis postexposición». En: CAMPINS M, MORAGA FA (eds). *Vacunas 2002*. Prous Science, Barcelona, 2002:113-127.
- DAL-RE R, ARÍSTEGUI J, GIL A, GONZÁLEZ A. «Inmunidad frente a la difteria en adultos jóvenes en España». *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 676-677.
- DITTMANN S, ROURE C. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Plan of action for the prevention and control of diphtheria in the European Region (1994-1995). ICP/EPI 038 (A) 03, 1994.
- GARCÍA-CORBEIRA P, DAL-RÉ R, GARCÍA DE LOMAS J, AGUILAR L. «Low prevalence of diphtheria immunity in the spanish population: results of a cross-sectional study». *Vaccine* 1999; 17: 1978-1982.
- GALAZKA A. «The changing epidemiology of diphtheriae in the vaccine era». *Eur J Infect Dis* 2000; 181: S2-S9.
- GALAZKA AM, ROBERTSON SE. «Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults». *Vaccine* 1996; 14: 845-847.
- GIL A, DAL-RE R, GONZÁLEZ A et al. «Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna tétanos-difteria (tipo adulto)». *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 128-131.
- Ministerio de Sanidad y Consumo: Servicio de enfermedades transmisibles. Difteria. Guía de actuaciones para profesionales sanitarios. Dirección General de Salud Pública. Madrid, enero 1995.
- MORAGA LLOP FA, ALONSO PIZARRO JL, CROS PUJOL J et al. «Difteria amigdalas. A propósito de dos casos observados en 1979». *But Soc Cat Pediatr* 1982; 42: 59-62.
- PACHÓN I, AMELA C, DE ORY F, LEÓN P, ALONSO M. «Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996». *Bol Epidemiol Sem* 1998; 6:93-100.
- SALLERAS L, VIDAL J, PLANS P, NAVAS E, CAMPINS M, ESPUÑES J et al. «Bajo grado de protección inmunitaria frente a la difteria en la población adulta de Cataluña». *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 692-695.
- WHO. «Expanded Programme of Immunization. Update: Diphtheria epidemic in the Newly Independent States of the former USSR. January 1995-March 1996». *Wkly Epidemiol Rec* 1996; 71:245-252.

Recursos en Internet

<http://www.partnersforimmunization.org/diphtheria.html>
<http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lecturediphth>
<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch032.htm>
<http://www.immunize.org/diphtheria/index.htm>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/difteria.htm>
<http://www.immunize.org/vis/spdtap01.pdf>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/dip.pdf>
<http://www.vaccineinformation.org/diphther/index.asp>
http://www.cispimmunize.org/ill/ill_main.html
<http://www.mayoclinic.com/invoke.cfm?id=DS00495>
http://www.health.state.ny.us/nysdoh/communicable_diseases/es/difteria.htm
<http://www.eurosurveillance.org/em/v08n10/v08n10.pdf>
<http://www.who.int/vaccines/en/diphtheria.shtml>

Vacunación antitetánica

Microorganismo causal

Clostridium tetani es un bacilo grampositivo, móvil, anaerobio estricto y esporulado, que elabora dos toxinas: una hemolisina (tetanolisina) y la tetanospasmina. Esta última es una proteína de elevado peso molecular, sintetizada bajo control plasmídico y liberada por lisis bacteriana; es una potente neurotoxina y es la causante de la enfermedad. La dosis letal para el hombre es inferior a 2,5 ng/Kg. *C tetani* es un microorganismo que se encuentra en el suelo y puede colonizar el tracto gastrointestinal de animales herbívoros y omnívoros, y del hombre. Se elimina por las heces y su reservorio puede ser animal, humano y telúrico.

Epidemiología

El tétanos causa 281.000 muertes anuales (2001), la gran mayoría en países en vías de desarrollo y en recién nacidos (201.000 fallecimientos). A pesar de la importante disminución de la incidencia de esta enfermedad desde los años 40, coincidiendo con la introducción del toxoide tetánico, sigue siendo elevada en los países en vías de desarrollo. En los países industrializados, la incidencia de la enfermedad está estabilizada entre 0,03 y 0,04 casos por 100.000 habitantes desde mediados de los 70, y la mayoría de casos se presentan en adultos o ancianos con vacunación ausente o incompleta. Por el contrario, en los países en desarrollo, el 80% de los casos se presentan en el período neonatal. Estas diferencias se deben a condicionantes so-

ciales e higiénico-sanitarios y al estado inmunitario de la población. La infección es más frecuente en zonas rurales, húmedas y cálidas, circunstancias favorecedoras de una supervivencia prolongada de las formas esporuladas del microorganismo.

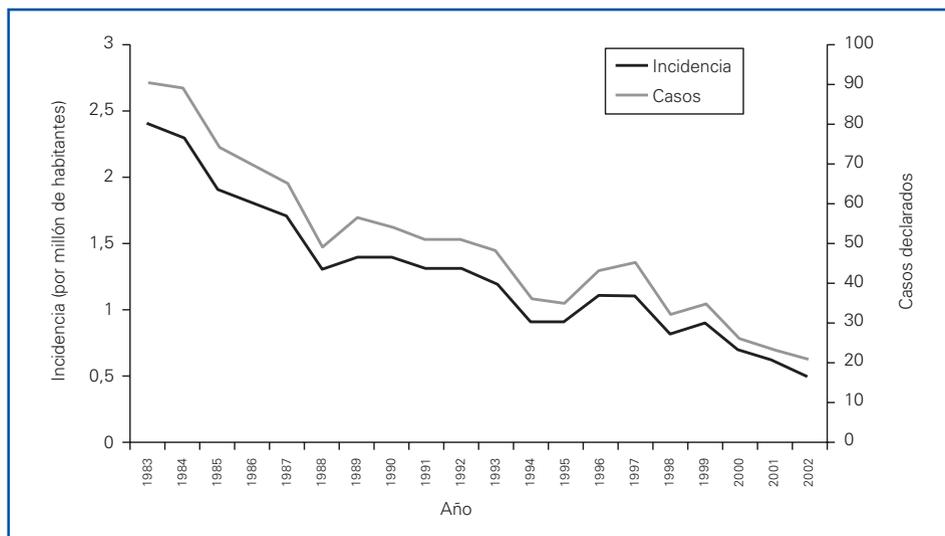
En España, la incidencia de tétanos fue de 0,05 casos por 100.000 habitantes en el 2002 (Tabla 10). Esta cifra puede considerarse elevada si se tiene en cuenta que es una enfermedad prevenible en su totalidad mediante la vacunación. La inmunización sistemática se inició en 1964 como vacuna combinada con el toxoide diftérico y la vacuna antipertusis (vacuna DTP). Aunque la incidencia de la enfermedad presenta una tendencia decreciente desde 1985, el número de casos declarados en los últimos tres años se mantiene estabilizado alrededor de 20 (Figura 3), prácticamente todos ellos en adultos. En el 2000 se declaró un único caso pediátrico, en un niño no vacunado. La forma neonatal se consideró de notificación obligatoria independiente en España en 1997; desde entonces no se ha declarado ningún caso.

Tabla 10. Tasas de incidencia de tétanos en España (EDO, 1982-2003)

Año	Número de casos	Tasa \times 100.000 habitantes
1982	47	0,12
1983	90	0,24
1984	89	0,23
1985	74	0,19
1986	69	0,18
1987	65	0,17
1988	49	0,13
1989	56	0,14
1990	54	0,14
1991	51	0,13
1992	51	0,13
1993	48	0,12
1994	36	0,09
1995	38	0,10
1996	33	0,08
1997	45	0,11
1998	32	0,08
1999	36	0,09
2000	29	0,07
2001	23	0,06
2002	21	0,05
2003*	25	0,05

* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 3. Evolución del tétanos en España (1983-2002). Serie anual

La cobertura vacunal en la edad pediátrica es muy elevada en España; el 95% de los niños menores de un año han recibido 3 dosis de vacuna, pero la cifra disminuye progresivamente a partir de la adolescencia, con porcentajes de sólo el 20-30% en la población adulta. De forma general, en todos los países se observa una disminución con la edad de la prevalencia de población con anticuerpos protectores, con concentraciones inferiores en las mujeres, hecho que refleja la ausencia de revacunación durante la edad adulta. Según el último estudio de seroprevalencia realizado en España en 1996, en una muestra representativa de la población, la prevalencia de anticuerpos protectores ($> 0,01$ UI/mL) fue del 98% en niños hasta los 10-14 años y del 54% en el grupo de edad de 30-39 años. Según un estudio seroepidemiológico realizado en Cataluña en 1996, las cifras fueron similares en la edad pediátrica, pero disminuyeron hasta el 15% en adultos de 35-44 años y hasta el 7% en los mayores de 64 años. La inmunidad se confiere de forma exclusiva por la vacunación, ya que la inmunidad natural es inexistente prácticamente en esta enfermedad; por tanto, estas cifras representan una estimación precisa de la cobertura vacunal en nuestro medio.

Manifestaciones clínicas

El tétanos se produce por la introducción en el organismo de esporas del bacilo tetánico procedentes del medio ambiente y que penetran a través de soluciones de continuidad de los tejidos, sobre todo heridas cutáneas, traumáticas o quirúrgicas.

No se transmite de persona a persona. La puerta de entrada en el tétanos neonatal es la cicatriz umbilical y la enfermedad se presenta de forma generalizada en la segunda semana de la vida. Para que se produzca la enfermedad, es imprescindible que exista necrosis tisular local, lo que aporta las condiciones necesarias de anaerobiosis para que las esporas se transformen en formas vegetativas.

El período medio de incubación de la enfermedad es de 7 a 14 días, pero puede ser inferior a 3 días o prolongarse más de 2 meses; en el tétanos neonatal oscila entre 5 y 14 días. Se distinguen tres formas clínicas de la enfermedad: localizada, generalizada y cefálica. Hay que destacar también el tétanos neonatal y el tétanos postquirúrgico. La forma típica, la generalizada, representa el 80% de los casos. Se inicia con rigidez y contracciones, de progresión descendente, que se extienden de forma progresiva a diversos grupos musculares, adoptando posturas o actitudes de gran valor diagnóstico, como trismus, risa sardónica, espasmos laríngeos y opistótonos. No existe alteración del estado de conciencia y la enfermedad cursa con fiebre moderada. La letalidad ha disminuido en los últimos años hasta el 10-20% gracias a las mejoras en el tratamiento de estos enfermos, en especial por el ingreso en unidades de cuidados intensivos; sin embargo, la mortalidad aumenta con la edad, especialmente a partir de los 50 años. El tétanos localizado suele tener un período de incubación más prolongado y se manifiesta por espasmos localizados en el área anatómica de la herida o lesión y puede seguirse de una forma generalizada; a menudo es una forma benigna, tiene una letalidad inferior al 1%, y su presentación puede relacionarse con un estado de inmunidad parcial. El tétanos cefálico se origina a partir de una herida en la cabeza o por penetración directa de esporas a través de orificios naturales, como en el caso de la otitis media crónica supurada; el período de incubación es de 24 a 48 horas y puede cursar en forma localizada o generalizada.

Las principales complicaciones del tétanos son: laringoespasma, fracturas óseas, hipertensión arterial, sobreinfecciones, embolismo pulmonar y neumonía aspirativa.

El diagnóstico del tétanos es esencialmente clínico ya que el microorganismo no suele aislarse en el material obtenido en la puerta de entrada.

Vacunas contra el tétanos

La utilización de la antitoxina tetánica como agente inmunizante se inició a finales del siglo XIX. En 1890, Behring obtuvo la antitoxina a partir de caballos previamente inmunizados y en 1893 se comenzó a producir de forma regular. Entre 1924 y 1925, Descombey y Ramon obtuvieron la anatoxina o toxoide a partir de la toxina destoxificada, iniciándose la inmunización activa frente a esta enfermedad.

El toxoide tetánico se presenta en forma monovalente y combinado con el toxoide diftérico y con la vacuna de la tos ferina. Los preparados comerciales disponibles (Tablas 2-6, 11) son los siguientes:

1. Vacuna monovalente: contiene sólo el toxoide tetánico (T).
2. Vacunas combinadas bivalentes: con el toxoide diftérico tipo infantil (DT) o tipo adulto (dT).
3. Vacunas combinadas trivalentes: con el toxoide diftérico y la vacuna de la tos ferina (DTP o vacuna triple bacteriana), de células enteras (DTPe o DTPw, según la nomenclatura internacional) o acelular (DTPa y dTpa, según contenga toxoide diftérico tipo infantil o tipo adulto con componente antigénico reducido o no de *Bordetella pertussis*) (ver apartado de la vacuna de la tos ferina).
4. Vacunas combinadas tetravalentes: vacunas combinadas de DTPe o DTPa con las vacunas Hib, HB o VPI.
5. Vacunas combinadas pentavalentes: vacunas combinadas de DTPa con las vacunas Hib, HB o VPI.
6. Vacuna combinada hexavalente: vacuna combinada de DTPa con las vacunas Hib, HB y VPI.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Se considera protectora una concentración de anticuerpos antitoxina tetánica igual o superior a 0,01 UI/ml, aunque para garantizar una protección absoluta se requieren títulos superiores a 0,1 UI/ml. Entre el 95 y el 100% de los niños vacunados con 4 dosis de DTP alcanzan concentraciones séricas de anticuerpos superiores a 0,01 UI/ml, con cifras medias entre 0,1 y 1 UI/ml. Esta inmunidad adquirida persiste elevada durante un mínimo de 10 años, pero puede prolongarse hasta 25 años o más. La eficacia de la vacuna es muy elevada con un efecto protector superior al 90%, según los estudios realizados en la prevención del tétanos neonatal. La efectividad se ha confirmado con los datos obtenidos en el ejército americano durante la segunda guerra mundial, así como con los resultados de los programas de vacunación sistemática para la prevención del tétanos neonatal.

Recomendaciones

Esta vacuna forma parte de los calendarios de vacunaciones sistemáticas del niño y del adulto. Está indicada en todos los niños, a partir de los 2 meses de vida, en los adolescentes y en los adultos.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

La pauta vacunal en el niño incluye la administración de 6 dosis (Tablas 7 y 8). La primovacunación consta de tres dosis, administradas a partir de los 2 meses de edad y a intervalos de 4-8 semanas, en forma de vacuna DTPa (o DTPe) o combinada con otras vacunas del calendario. La cuarta dosis se administra a los 6-12 meses de la ter-

cera, habitualmente entre los 15 y 18 meses de edad. La quinta dosis se aplica entre los 3 y 6 años (DTPa), preferentemente después de transcurridos 3 años de la cuarta dosis, siempre que ésta no se haya inyectado más tarde de los 4 años de edad, y es preferible a los 6 años. A los 13-16 años, se recomienda administrar una sexta dosis, en forma de dTpa o dT, que debe repetirse a intervalos de 10 años durante toda la vida.

La vacunación puede hacerse también con vacunas combinadas tetra, penta o hexavalentes siguiendo el mismo calendario vacunal o adaptándolo de acuerdo con las indicaciones expuestas en los capítulos correspondientes. Si existe contraindicación del componente pertusis, se debe utilizar un preparado DT o dT, según la edad. En caso de contraindicación del toxoide diftérico se utilizará la vacuna antitetánica monovalente (T).

La inmunización del adulto no vacunado previamente debe hacerse con una pauta de tres dosis de vacuna dT, administradas a los 0, 1-3 meses y 6-12 meses. Posteriormente es conveniente la revacunación cada 10 años, con una dosis de dTpa o dT. La primovacunación en el adulto sólo se puede hacer con vacuna dT o excepcionalmente con el preparado monovalente (T); en la actualidad se realizan ensayos clínicos con vacuna dTpa para valorar su uso en primovacunación. Nunca hay que reiniciar pautas vacunales en personas que ya han recibido alguna dosis de vacuna, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis.

La vacunación antitetánica también está indicada en la profilaxis de heridas o lesiones potencialmente tetanígenas, en personas no vacunadas adecuadamente, siguiendo la pauta que se especifica en el apartado de actuación en casos especiales.

La posología es de 0,5 mL por dosis.

Las vacunas DTPe, DTPa, DT, dTpa, dT y T se deben administrar por vía intramuscular en la cara anterolateral del vasto externo o en el deltoides, según la edad. El preparado se debe agitar antes de su administración, ya que con la vacuna homogeneizada disminuye el riesgo de reacciones locales. Se recomienda también que la vacuna permanezca unos minutos a temperatura ambiente antes de su administración.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios locales son frecuentes, en forma de dolor, tumefacción o eritema en el punto de la inyección en el transcurso de los 10 días siguientes a su administración. La aplicación subcutánea incrementa la frecuencia e intensidad de estas reacciones, así como la aparición de un nódulo persistente. Las reacciones generales se manifiestan especialmente en forma de fiebre y cefalea, aunque son poco frecuentes. Excepcionalmente se pueden presentar trastornos neurológicos periféricos (0,4 casos por millón de dosis) y urticaria. Las reacciones anafilácticas de tipo inmediato son excepcionales (6,6 casos por millón de dosis) y las de tipo fenómeno de Arthus u otras reacciones retardadas suelen presentarse con la administración frecuente y repetida de dosis de recuerdo, por lo que son más frecuentes en el adulto.

En general, la reactividad aumenta con el número de dosis recibidas y con las condiciones de administración. Entre el 50-80% de personas revacunadas presentan dolor local, el 25%, edema y eritema, y entre el 0,5 y el 7%, fiebre. La administración del preparado a una temperatura inferior a 4 °C incrementa el riesgo de reactividad local.

Precauciones y contraindicaciones

Al igual que cualquier vacuna está contraindicada en personas con enfermedad febril aguda grave o con antecedentes de anafilaxia a algún componente vacunal. También está contraindicada si dosis anteriores han provocado reacciones importantes: locales, con afectación de la práctica totalidad de la circunferencia de la extremidad inyectada; generales, como fiebre superior a 40,5°C durante las 48 horas siguientes a la vacunación, o neurológicas, con afectación de nervios periféricos. La vacuna DT está contraindicada en niños a partir de los 7 años de edad, excepto cuando no se disponga de vacunas dT ni dTpa y exista un riesgo elevado de la enfermedad. No existe contraindicación de las vacunas dT y T durante el embarazo, pero siempre es preferible su administración después del primer trimestre.

Interacciones e incompatibilidades

No se conocen interacciones ni incompatibilidades con otros productos inmunobiológicos ni con otros fármacos.

Actuación en casos especiales

En caso de padecimiento del tétanos, se debe proceder a la vacunación o revacunación durante la convalecencia de la enfermedad porque ésta no confiere inmunidad natural.

Situaciones de riesgo

—Heridas o lesiones: se valorará el tipo de las mismas, si es limpia o potencialmente tetanígena, y la historia vacunal, número de dosis y años transcurridos desde la última. La actuación a seguir se esquematiza en la **Tabla 12**. Se consideran heridas o lesiones potencialmente tetanígenas, las siguientes:

- punzantes: pinchazos, tatuajes,
- contaminadas con tierra, polvo, saliva o heces,
- con pérdida de tejido o por explosiones,
- por congelación,
- sépticas,

Tabla 11. Vacunas antitetánicas monovalentes disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición
ANATOXAL TE BERNA (Berna) TOXOIDE TETÁNICO LETI (Leti)	Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) Fosfato de aluminio Tiomersal

Lf: unidades de floculación.

- quemaduras extensas,
- heridas tratadas después de 6 horas,
- cirugía con riesgo de contaminación fecal: cirugía de colon.

—Personas no vacunadas o vacunadas de forma incompleta en las siguientes situaciones:

- intervenciones quirúrgicas: en especial en la cirugía del tracto gastrointestinal y de extremidades inferiores,
- presencia de úlceras de decúbito,
- adicción a drogas por vía parenteral,
- embarazo: el principal objetivo es la prevención del tétanos neonatal.

Inmunoprofilaxis pasiva

La inmunoglobulina humana hiperinmune (IGT) está indicada en las siguientes circunstancias (Tabla 12):

Tabla 12. Pauta de profilaxis antitetánica

Historia vacunal	Herida limpia	Herida tetanígena
3 dosis, última hace <5 años	No indicada	No indicada
3 dosis, última hace 5-10 años	No indicada	Dosis de refuerzo de vacuna
3 dosis, última hace >10 años	Dosis de refuerzo de vacuna	Dosis de refuerzo de vacuna
Incompleta	Completar pauta vacunal	Completar pauta vacunal + dosis de IGT
No vacunación Incierta o desconocida	Vacunación completa (3 dosis)	Vacunación completa (3 dosis) + dosis de IGT

- Heridas tetanígenas en personas no vacunadas, inmunizadas de forma incompleta o con estado vacunal desconocido o incierto,
- Heridas tetanígenas en pacientes inmunodeprimidos, con independencia de su estado vacunal,
- Situaciones de riesgo en personas con contraindicación vacunal.

La posología de la IGT en el niño es de 250 UI, en forma de una única dosis por vía intramuscular. Si han transcurrido más de 24 horas de la herida o de la lesión y el riesgo de contaminación es elevado, y en las quemaduras, la dosis recomendada es 500 UI. La protección que induce es inmediata, pero de duración limitada a unas 4 semanas.

En el tratamiento del tétanos, la dosis recomendada de IGT es de 500 a 6.000 UI, administradas por vía intramuscular.

Bibliografía

- ARÍSTEGUI J, USONIS V, COOVADIA H, RIEDEMANN S, GATCHALIAN S, BOCK HL. «Facilitating the WHO Expanded Program of Immunization (EPI): the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b vaccine». *Inter Pediatr Infect Dis* 2003; 7: 143-151.
- BATALLA J, BAYAS JM, PARÓN I, BOSCH JM, CAMPINS M, MORAGA FA et al. «Vacunación contra el tétanos y la difteria en las personas mayores». *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 27-34.
- BAYAS JM. «Vacuna frente a la difteria y el tétanos». En: CAMPINS M, MORAGA FA (eds.). *Vacunas 1998*. Prous Science, Barcelona 1998: 99-108.
- CDC. «Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccines use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». *MMWR* 1991; 40: 1-28.
- CILLA G, SAENZ-DOMÍNGUEZ J R, MONTES M et al. «Inmunidad frente al tétanos en adultos mayores de 49 años». *Med Clíin (Barc)* 1994; 103: 571-573.
- FARRAR JJ, YEN LM, COOK T, FAIRWEATHER N, BINH N, PARRY J, et al. «Tetanus». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 292-301.
- PACHÓN I, AMELA C, DE ORY F, LEÓN P, ALONSO M. «Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996». *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 6: 93-100.
- PIZARRO A, PACHÓN I. «Situación actual de tétanos y tos ferina». *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 6: 300-303.
- THWAITES CL, FARRAR JJ. «Preventing and treating tetanus». *BMJ* 2003; 326: 117-118.
- TORRAS A, RETANA A, GINOVRT G et al. «Profilaxi antitetànica insuficient». *Pediatr Catalana* 2000; 60: 292-296.
- VIDAL J. *Quaderns de Salut Pública*. 10. Guía per a la prevenció i el control del tétanus. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguritat Social. Barcelona, Editorial Doyma Libros, S.A. 1994.
- VIDAL J, DOMÍNGUEZ A, PLANS P, SALLERAS L. «Seroepidemiología del tétanos en la población adulta de Cataluña, 1989-1996». *Vacunas* 2000; 1:153-156.
- World Health Organization. «Progress towards the global elimination of neonatal tetanus, 1990-1998». *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74: 73-80.

Recursos en Internet

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5127a5.htm>
<http://www.immunize.org/vis/spdtap01.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/tetanos.htm>
<http://www.immunize.org/tetanus/index.htm>
<http://www.mayoclinic.com/invoke.cfm?id=DS00227>
http://kidshealth.org/parent/infections/bacterial_viral/tetanus_p4.html
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/tetanus.pdf>
<http://www.vaccineinformation.org/tetanus/index.asp>
http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/chpt13_tetanus.pdf

Vacunación antipertusis

Microorganismo causal

Bordetella pertussis es el agente causal de la tos ferina; pertenece al género *Bordetella*, que también incluye a *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*. Es un cocobacilo gramnegativo, pequeño, aerobio, capsulado, no esporulado e inmóvil. Existen varios serotipos de *B. pertussis* según su composición en aglutinógenos, de los que los tipos 1, 2 y 3 son los más frecuentes. El aglutinógeno 1 es no fimbrial y se encuentra en todas las cepas de *B. pertussis*, mientras que los tipos 2 y 3 son fimbriales y son los que definen los diferentes serotipos. *B. pertussis* es un patógeno humano exclusivo y en su forma virulenta y antigénica, la fase IV de su desarrollo, se adhiere mediante las fimbrias a los cilios del epitelio respiratorio, donde se multiplica y libera toxinas.

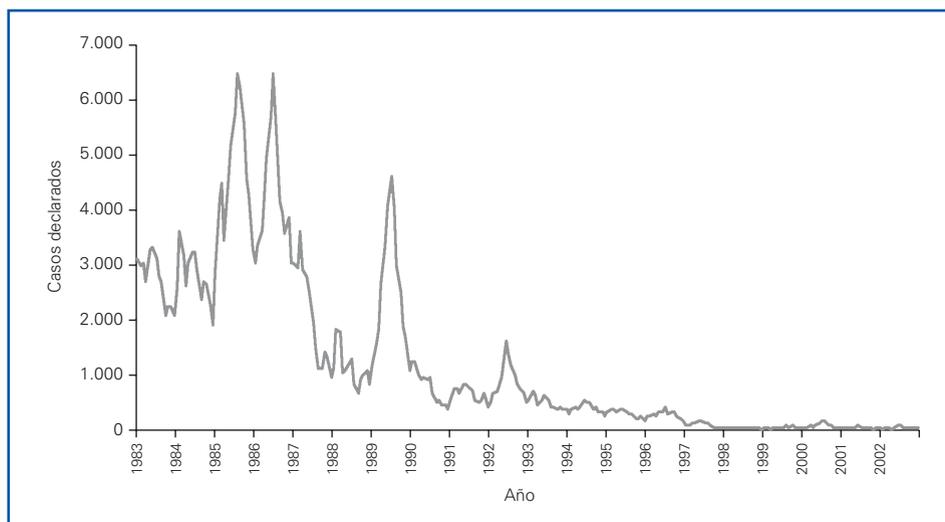
Durante los últimos años se ha experimentado un gran avance en el conocimiento de los componentes antigénicos de *B. pertussis*, de gran utilidad para la comprensión de la patogenia de la tos ferina y para el desarrollo de las vacunas acelulares. Entre los componentes con capacidad antigénica e inmunógena demostradas, destacan la toxina pertúsica (TP) o factor promotor de linfocitosis (FPL), la hemaglutinina filamentosa (HAF), la proteína 69-KDa de la membrana externa o pertactina (PER), diversos aglutinógenos bacterianos (AGG, antígenos de superficie asociados a las fimbrias) y la adenilciclase de la pared celular.

Epidemiología

La tos ferina es una de las enfermedades infecciosas más contagiosas; cuando aparece en una población susceptible se alcanzan tasas de ataque de hasta el 100% entre los expuestos. El primer brote de tos ferina descrito en la literatura médica ocurrió en París en el año 1578. La tos ferina sigue siendo un importante problema

de salud, sobre todo en países en vías de desarrollo, donde se presentan la mayoría de los 45 millones de casos y de las 286.000 muertes anuales por esta enfermedad (2001). La enfermedad se presenta de forma endémica, aunque se producen brotes epidémicos cada 3-5 años. La introducción, a mitad de los años 40, de una vacuna inactivada de microorganismos enteros combinada con los toxoides diftérico y tetánico, dio lugar a una disminución importante de la incidencia de la enfermedad, con reducciones superiores al 98%. Sin embargo, la tos ferina resurgió en la década de 1970, en países como Gran Bretaña, Japón y Suecia, cuando se abandonó el uso de la inmunización sistemática, al considerarse que se trataba de una vacuna muy reactógena, en especial por la neurotoxicidad, y de su posible asociación con cuadros de muerte súbita. Posteriormente, se descartó la existencia de una relación de causalidad con la vacuna y se consideró sólo como de temporalidad o coincidentalidad. En los últimos años se ha incrementado el número de casos de tos ferina en diversos países desarrollados, preferentemente en adolescentes y en adultos, que son actualmente la principal fuente de contagio, especialmente del lactante menor de 6 meses de edad.

El programa de inmunización sistemática en España con la vacuna DTP se inició en 1964. La enfermedad es de declaración obligatoria numérica a partir de 1982 y de declaración individualizada a partir de 1997. Desde 1989 se ha producido una disminución importante de la incidencia, probablemente por el aumento de las coberturas vacunales, y esta tendencia se ha acentuado desde 1993 (**Figura 4** y **Tabla 13**). En el año 2000 se notificaron 921 casos de tos ferina con una tasa de 2,3



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 4. Evolución de la tos ferina en España (1983-2002). Serie cuatrisesemanal.

Tabla 13. Tasas de incidencia de tos ferina en España (EDO, 1982-2003)

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1982	50.463	132,90
1983	35.437	92,86
1984	35.928	93,74
1985	60.564	157,41
1986	55.846	144,66
1987	26.958	69,63
1988	14.506	37,38
1989	33.217	85,42
1990	10.075	25,86
1991	8.365	21,44
1992	11.518	29,47
1993	6.229	15,91
1994	5.020	12,81
1995	3.741	9,53
1996	3.534	9,00
1997	1.095	2,78
1998	315	0,80
1999	409	1,04
2000	921	2,33
2001	379	0,96
2002	347	0,88
2003*	500	1,26

* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO.

por 100.000 habitantes, en el 2001, 379 casos con una incidencia de 0,96 por 100.000 y en el 2002, 347 casos con una tasa de 0,8 por 100.000. El acusado descenso de la incidencia a partir de 1997 puede ser debido en parte a una mayor infradeclaración, ya que la notificación de la enfermedad pasó de ser de numérica a individualizada.

El patrón epidemiológico de la tos ferina se ha modificado en cuanto a la edad de presentación. En el estudio de los casos declarados en España en 1997, se observó que el 30,5% correspondía a niños menores de 1 año y el 28,2%, a adolescentes y adultos. Es importante tener en cuenta que existe una infradeclaración importante y un bajo índice de sospecha de estas enfermedades en estos dos últimos grupos de edad.

A pesar de que en España la incidencia de tos ferina se ha reducido de forma importante gracias a los programas de vacunación, la circulación de *B. pertussis* es todavía elevada, como demuestran los estudios de seroprevalencia publicados. En un trabajo realizado por García-Corbeira et al, en una muestra poblacional de eda-

des comprendidas entre 5 y 59 años, se observa una prevalencia de anticuerpos frente a la toxina pertúsica y la hemaglutinina filamentosa del 46,5% y del 74%, respectivamente, con un incremento significativo de los porcentajes según la edad. Datos similares se han obtenido en un estudio realizado por Domínguez et al, en Cataluña, en una muestra representativa de la población, con prevalencias del 75% para la toxina pertúsica y del 89% para la hemaglutinina filamentosa. Si se tiene en cuenta que la inmunidad vacunal desaparece a los 7-10 años de la última dosis, la elevada prevalencia de adolescentes y adultos que tienen anticuerpos sólo se puede explicar por los refuerzos o *boosters* naturales, lo que sugiere una amplia circulación de *B. pertussis* en nuestro medio.

Según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, la cobertura vacunal alcanzada durante el año 1998 para la vacuna DTP fue del 95%, cifra que corresponde al porcentaje de niños menores de un año que han recibido 3 dosis de vacuna DTP. Sin embargo, si se considera que hasta hace pocos años la última dosis de vacuna antipertusis se administraba a los 15-18 meses, y que la duración media de la inmunidad vacunal es de unos 7 años, es previsible que, si no existe una exposición natural a *B. pertussis*, sólo la mitad de los inmunizados estarán protegidos al llegar a la adolescencia, y el número de personas susceptibles aumentará con la edad.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la tos ferina oscila entre 6 y 20 días, con una media de 7 días. La enfermedad, que tiene una duración de 6 a 10 semanas, se divide generalmente en tres periodos, catarral, paroxístico y de convalecencia. El periodo catarral o prodrómico dura 1-2 semanas y se caracteriza por síntomas indistinguibles de cualquier infección del tracto respiratorio superior. La fiebre suele estar ausente o ser escasa y la tos aumenta progresivamente de intensidad y gravedad, hasta aparecer en forma de paroxismos o «quintas». El segundo periodo, de estado o paroxístico, se prolonga 2-4 semanas, durante las cuales la tos es «convulsiva», con 5-10 golpes, accesos o «quintas» en una misma espiración, seguidos de un estridor inspiratorio característico al pasar el aire por la glotis, conocido como «gallo». En la fase de convalecencia, de 1 a 3 semanas de duración, los paroxismos de tos van disminuyendo de forma progresiva en frecuencia e intensidad, aunque la tos puede persistir durante algunos meses. La intensidad de las manifestaciones clínicas de la tos ferina dependen de la edad y del estado vacunal del enfermo. Los lactantes menores de 6 meses son los más susceptibles y en esta edad la letalidad es mayor. En los adolescentes y en los adultos, la tos asociada a la tos ferina suele ser leve o atípica, aunque los síntomas clásicos también pueden estar presentes.

Las complicaciones más graves son las siguientes: bronconeumonía (5,2%) y encefalitis aguda o encefalopatía toserinosa (1 caso por cada 1.000 niños con tos ferina).

El diagnóstico resulta fácil ante la existencia del cuadro clínico típico de tos ferina. El momento óptimo para el aislamiento del microorganismo en nasofaringe es durante las primeras 3-4 semanas. El cultivo de las secreciones nasofaríngeas, obtenidas por aspiración, es el método más específico, pero su sensibilidad es baja y disminuye cuando el paciente está vacunado o ha recibido tratamiento antibiótico. Otra prueba utilizada con frecuencia en la misma muestra, la inmunofluorescencia directa, es muy específica, pero menos sensible. La serología tiene una sensibilidad más alta pero requiere muestras seriadas. Las nuevas técnicas de amplificación del DNA, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son el mejor método diagnóstico en la actualidad por su rapidez de realización y su mayor sensibilidad (90-95%).

Vacunas contra la tos ferina

Se dispone de vacunas antipertusis de célula entera o de pared completa (Pe) y de vacunas acelulares (Pa y pa).

Vacuna de célula entera o de pared completa (Pe o Pw)

El primer intento de elaboración de una vacuna antitosferina se realizó en 1914, poco tiempo después del aislamiento del microorganismo causal de la enfermedad. Las vacunas actuales de célula entera se componen de suspensiones de *B. pertussis* inactivada por calor, formaldehído o glutaraldehído, o por varios agentes a la vez, y están adsorbidas en hidróxido o fosfato de aluminio. Los preparados comerciales de vacunas antipertusis de célula entera disponibles en España se presentan en forma de vacunas combinadas y no existe ninguna vacuna monovalente (Tabla 14):

1. Vacunas combinadas trivalentes: con los toxoides diftérico y tetánico (DTPe o DTPw según la nomenclatura internacional).
2. Vacunas combinadas tetravalentes: vacunas combinadas de DTPe con las vacunas Hib o HB.
3. Vacunas combinadas obtenidas por mezclas autorizadas de especialidades farmacéuticas.

Tabla 14. Vacunas con DTPe disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Vacuna DTPe:	
ANATOXAL DITEPER BERNA® (Berna)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 60 UI)
DTP MÉRIEUX® (Aventis Pasteur MSD)	<i>Bordetella pertussis</i> inactivadas ≥ 4 UI Fosfato o hidróxido de aluminio Tiomersal

Tabla 14 (continuación)

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Vacuna DTPe/Hib: TETRACT-HIB® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10Lf (≥ 60 UI) <i>Bordetella pertussis</i> inactivadas ≥ 4 UI PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio Trometamol Tiomersal
Vacuna DTPe-HB: TRITANRIX-HEP B® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10Lf (≥ 60 UI) <i>Bordetella pertussis</i> inactivadas ≥ 4 UI HBsAg recombinante 10 mcg Hidróxido y fosfato de aluminio 2-fenoxietanol Tiomersal
Vacunas combinadas con DTPe obtenidas por mezclas autorizadas de especialidades farmacéuticas: DTPe con Hib (vacuna tetravalente) (ANATOXAL DITEPER BERNA + HIBTITER) DTPe-HB con Hib (vacuna pentavalente) (TRITANRIX-HEP B + HIBERIX)	

Lf: unidades de floclulación.

PRP: polirribosil-ribitol-fosfato.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

El primer estudio controlado que demostró la eficacia de la vacuna DTPe fue el realizado por Madsen durante una epidemia de tos ferina en las islas Faroe en 1933. La eficacia vacunal oscila entre el 81 y el 93%, según varios estudios, aunque su evaluación presenta dificultades por la heterogeneidad en la composición de estas vacunas. La inmunidad vacunal es de corta duración, con una duración media de la protección de 7 años tras la última dosis. Las concentraciones de anticuerpos que se correlacionan con la protección no están bien determinadas.

Recomendaciones

La vacuna de la tos ferina forma parte de los calendarios de vacunaciones sistemáticas del niño. Está indicada en todos los niños, a partir de los 2 meses de vida. Aunque la vacuna DTPe puede utilizarse hasta los 6 años de edad, su elevada reactogenicidad en relación con la edad justifica que actualmente sólo se recomiende, aunque de forma excepcional, en primovacunación a los 2, 4 y 6 meses (**Tabla 7 y 8**). No se recomienda en las dosis de recuerdo y está contraindicada en los niños mayores de 7 años.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

La posología es de 0,5 mL por dosis. Se administra por vía intramuscular en la cara antero lateral del vasto externo. El preparado se debe agitar antes de su administración puesto que con la vacuna homogeneizada disminuye el riesgo de reacciones locales. Se recomienda también que la vacuna permanezca unos minutos a temperatura ambiente antes de su administración.

Reacciones adversas

Las vacunas de célula entera se consideran desde hace años como las más reactógenas entre las vacunas sistemáticas de la infancia. Gran parte de su reactogenicidad se debe al elevado número de antígenos contenidos en estas vacunas, la mayoría de los cuales no interviene en el desarrollo de la inmunidad. Las reacciones locales son relativamente frecuentes, de escasa gravedad, de aparición precoz, aunque algunas pueden hacerlo a los 8-10 días, y autolimitadas (desaparecen en 1-2 días): dolor (51%), tumefacción (41%), eritema (37%), nódulos cutáneos persistentes, sobre todo tras la inyección subcutánea, y abscesos estériles o bacterianos por contaminación en 6-7 casos por un millón de dosis. La vacuna DTPe puede dar lugar a reacciones sistémicas dentro de las primeras 48 horas: irritabilidad (53%), fiebre superior a 38°C (47%), somnolencia (32%), anorexia (21%) y anafilaxia (2 por 100.000 dosis). Las reacciones atribuibles o propias del componente pertusis son: llanto intenso y persistente o gritos inconsolables (3,1%), convulsiones (0,06%), episodios colapsiformes (*shock-like*) en forma de hipotonía-hiporreactividad (0,06%) y encefalopatía aguda en los 7 primeros días de la vacunación (6,8 casos por millón de dosis).

Precauciones y contraindicaciones

Las generales de las vacunas. Además son contraindicaciones específicas del componente pertusis:

1. Encefalopatía de cualquier tipo que se inicia en los 7 días posteriores a la administración de una dosis de vacuna DTPe, DTPa o dTpa.

2. Anafilaxia tras una dosis anterior de vacuna DTPe, DTPa o dTpa.
3. Enfermedad neurológica progresiva, inestable o predisponente a convulsiones.

Estas circunstancias obligan a la sustitución de la vacuna DTPe por la DT. En algunos casos, como las encefalopatías en tratamiento, la administración de la vacuna se retrasará hasta la estabilización de la enfermedad y después se usará siempre la vacuna DTPa.

Existen reacciones importantes a la vacuna DTPe que, aunque no son verdaderas contraindicaciones para la vacunación, obligan a la sustitución de esta vacuna por la DTPa. Se incluyen dentro de este grupo las siguientes:

1. Fiebre superior a 40,5 °C.
2. Reacción local intensa.
3. Episodios de hipotonía-hiporreactividad.
4. Llanto o gritos inconsolables de más de 3 horas de duración en las 48 horas siguientes a la inmunización.
5. Convulsiones con o sin fiebre en los 3 días posteriores a la vacunación.

Interacciones e incompatibilidades

No se conocen interacciones ni incompatibilidades con otros productos inmunobiológicos ni con otros fármacos.

Vacunas acelulares del niño (Pa)

Un hito importante en el desarrollo de las vacunas acelulares viene marcado por los avances logrados en la identificación y en el conocimiento de aquellos componentes de *B. pertussis* que inducen inmunidad protectora. Sato et al, en Japón, fueron los primeros en purificar la TP y la HAF obtenidas del sobrenadante de cultivos celulares e inactivarlas con formaldehído. En 1979 se iniciaron los primeros ensayos clínicos con una vacuna acelular y se comercializó en 1981. En diciembre de 1991, la FDA autorizó la primera vacuna acelular de la tos ferina combinada con los toxoides diftérico y tétanico, para su administración en niños a partir de los 15 meses y antes de los 7 años, es decir, en la cuarta y quinta dosis del calendario de inmunizaciones sistemáticas. Estudios posteriores han demostrado también su eficacia y seguridad cuando se administra a lactantes en la primovacunación.

Las vacunas acelulares pueden ser monocomponentes, bicomponentes, tricompuestas o multicomponentes, según su contenido antigénico: toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa, pertactina y uno o dos tipos de aglutinógenos o proteínas de las fimbrias. Los preparados comerciales de vacunas antipertusis acelulares disponibles en España se presentan en forma de vacunas combinadas y no existe ninguna vacuna monovalente (Tablas 2 y 15):

1. Vacunas combinadas trivalentes: con los toxoides diftérico y tetánico (DTPa).
2. Vacunas combinadas tetravalentes: vacunas combinadas de DTPa con las vacunas Hib o HB.
3. Vacunas combinadas pentavalentes: vacunas combinadas de DTPa con las vacunas Hib y VPI.
4. Vacuna combinada hexavalente: vacuna combinada de DTPa con las vacunas Hib, HB y VPI.

Tabla 15. Vacunas con DTPa disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición
Vacuna DTPa: INFANRIX® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg Hidróxido de aluminio 2-fenoxietanol Formaldehído
Vacuna DTPa/Hib: INFARIX-HIB® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio 2-fenoxietanol Formaldehído
Vacuna DTPa-HB: INFARIX-HEP B® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg HBsAg recombinante 10 mcg Hidróxido y fosfato de aluminio 2-fenoxietanol Formaldehído
Vacuna DTPa-VPI/Hib: INFANRIX IPV+HIB® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg Virus polio inactivados 1, 2, 3 (40, 8, 32 U) PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio 2-fenoxietanol

Tabla 15 (continuación)

Vacuna (Laboratorio)	Composición
PENTAVAC® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide diftérico ≥ 30 UI Toxoide tetánico ≥ 40 UI TP 25 mcg, HAF 25 mcg Virus polio inactivados 1, 2, 3 (40, 8, 32 U) PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio 2-fenoxietanol Formaldehído Trometamol
Vacuna DTPa-VPI-HB-Hib: HEXAVAC® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide diftérico 30 Lf (≥ 20 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 U) TP 25 mcg, HAF 25 mcg Virus polio inactivados 1, 2, 3 (40, 8, 32 UI) HBsAg recombinante 5 mcg PRP (Hib) 12 mcg-toxoide tetánico Hidróxido de aluminio Trometamol
Vacuna DTPa-VPI-HB/Hib: INFANRIX HEXA® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 25 Lf (≥ 30 UI) Toxoide tetánico 10 Lf (≥ 40 UI) TP 25 mcg, HAF 25 mcg, PER 8 mcg Virus polio inactivados 1, 2, 3 (40, 8, 32 U) HBsAg recombinante 10 mcg PRP (Hib) 10 mcg-toxoide tetánico Hidróxido y fosfato de aluminio 2-fenoxietanol

Lf: unidades de floculación.

TP: toxina pertúsica.

HAF: hemaglutinina filamentosa.

PER: pertactina.

PRP: polirribosil-ribitol-fosfato.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Las vacunas acelulares tienen una inmunogenicidad y una eficacia similares a las de las vacunas de célula entera. El estudio de inmunogenicidad más importante se realizó entre 1991 y 1992 por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) de los EE.UU y se evaluaron 13 vacunas acelulares elaboradas por diferen-

tes laboratorios. Los resultados demostraron diferencias significativas entre las vacunas acelulares en relación a los títulos de anticuerpos alcanzados postinmunización, aunque en todos los casos fueron iguales o superiores a los conseguidos con las vacunas de célula entera. La eficacia de la vacuna DTPa oscila entre el 70 y el 90%, según los diferentes ensayos clínicos realizados. Se ha observado una mayor eficacia de las vacunas tricomponentes (TP, HAF, PER) en relación a las mono (TP) o bicomponentes (TP, HAF), lo que sugiere la importancia de la inclusión de la pertactina. Por el contrario, la adición de aglutinógenos, las vacunas multicomponentes, no parece aumentar la eficacia vacunal de las vacunas tricomponentes.

Recomendaciones y calendario vacunal

Las vacunas acelulares pueden usarse tanto en la primovacunación como en las dosis de recuerdo, a los 15-18 meses y a los 3-6 años. Su uso está contraindicado en niños mayores de 7 años de edad. Las indicaciones de la DTPa son las siguientes:

1. Vacunación sistemática de los niños entre 2 meses y 6 años de edad, en las 5 dosis (**Tabla 7 y 8**).
2. Uso preferente en la cuarta y quinta dosis (dosis de recuerdo).
3. Niños con antecedentes de convulsiones y de reacciones a dosis de la vacuna DTPe no incluidas dentro del apartado de contraindicaciones (ver vacuna DTPe).
4. En un brote de tos ferina, la vacunación puede iniciarse a las 6 semanas de edad y con intervalos de 4 semanas entre las dosis.

Posología y vía de administración

La posología es de 0,5 mL por dosis. Se administra por vía intramuscular en la cara anterolateral del vasto externo o en el deltoides, según la edad. El preparado se debe agitar antes de su administración puesto que con la vacuna homogeneizada disminuye el riesgo de reacciones locales. Se recomienda también que la vacuna permanezca unos minutos a temperatura ambiente antes de su administración.

Reacciones adversas

La reactogenicidad de las vacunas acelulares es muy inferior a la de las vacunas de célula entera y no está relacionada con el número de componentes antigénicos de las mismas. Datos procedentes del Sistema de Registro de Reacciones Adversas Vacunales (VAERS) de los EE.UU. confirman la mejor tolerancia de las vacunas acelulares. Durante el periodo comprendido entre 1991 y 1993, de un total de 27 y 5 millones de dosis administradas de vacunas DTPe y DTPa, respectivamente, el número de efectos adversos comunicados fue más del triple para las vacunas de célula entera, destacando la mayor incidencia de fiebre (cuatro veces más). Se declara-

ron 3 casos de encefalopatía aguda después de la inmunización con vacuna DTPe y ninguno con las acelulares. En algunos estudios se ha observado un incremento pequeño, pero significativo y de forma progresiva, de la reactogenicidad con la administración de la cuarta y quinta dosis de vacunas acelulares en niños primovacunados con estas vacunas, en relación con los niños inmunizados con vacuna DTPe en las tres primeras dosis. También se han descrito casos de inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna en las dosis de recuerdo, aunque en la mayoría de casos no se asoció a dificultad para la deambulaci3n, ni a limitaci3n en la actividad del ni1o. Por todos estos motivos, en los 3ltimos a1os las vacunas acelulares han sustituido en muchos pa3ses a las vacunas de c3lula entera en la inmunizaci3n antipertusis.

Precauciones y contraindicaciones

Las generales de las vacunas. Las verdaderas contraindicaciones de las vacunas antipertusis de c3lula entera no son indicaciones de las vacunas acelulares. Hasta que no se conozcan suficientes datos sobre su uso en ni1os en los que la vacuna de c3lula entera est3 contraindicada, es prudente respetar las mismas contraindicaciones. Por tanto, las contraindicaciones espec3ficas de la vacuna DTPa son las mismas que las de la DTPe:

1. Encefalopatía de cualquier tipo que se inicia en los 7 d3as posteriores a la administraci3n de una dosis de vacuna DTPe, DTPa o dTpa.
2. Anafilaxia tras una dosis anterior de vacuna DTPe, DTPa o dTpa.
3. Enfermedad neurol3gica progresiva, inestable o predisponente a convulsiones.

Estas circunstancias obligan a la sustituci3n de la vacuna DTPa por la DT. En algunos casos, como las encefalopat3as en tratamiento, se retrasar3 la administraci3n de la vacuna hasta la estabilizaci3n de la enfermedad y despu3s se proceder3 a la vacunaci3n con DTPa.

Interacciones e incompatibilidades

No se conocen interacciones ni incompatibilidades con otros productos inmunobiol3gicos ni con otros f3rmacos.

Vacunas acelulares del adolescente y del adulto (pa)

La comercializaci3n de vacunas acelulares con componente antig3nico para el adolescente y el adulto (pa, en forma de vacuna combinada dTpa), ha abierto un futuro esperanzador en la vacunaci3n antipertusis. Su caracter3stica esencial es la me-

nor concentración de antígenos vacunales frente a *B. pertussis* en comparación con las vacunas pediátricas (Pa). Hay dos preparados comerciales: una vacuna tricompone- nte (TP, HAF, PER) con un contenido antigénico igual a una tercera parte de su equivalente pediátrico (Tabla 16), y otra multicomponente (TP, HAF, PER, AGG) no comercializada en España, con un contenido antigénico de *B. pertussis* también inferior al de la vacuna acelular de uso pediátrico.

Tabla 16. Vacuna dTpa disponible en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición
BOOSTRIX® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 2,5 Lf (≥ 2 UI) Toxoide tetánico 5 Lf (≥ 20 UI) TP 8 mcg, HAF 8 mcg, PER 2,5 mcg Hidróxido y fosfato de aluminio 2-fenoxietanol Formaldehído

Lf: unidades de floculación.

TP: toxina pertúsica.

HAF: hemaglutinina filamentosa.

PER: pertactina.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Los estudios de inmunogenicidad realizados con estas vacunas en adolescentes y adultos han demostrado la duplicación de las concentraciones de anticuerpos en más del 90% de los inmunizados, alcanzándose unos títulos más elevados que los obser- vados después de la primovacunación con las vacunas equivalentes pediátricas. La eficacia de la vacuna dTpa se ha valorado, hasta estos momentos, en un estudio rea- lizado por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de los EE.UU., el *Adult Acellular Pertussis Efficacy Trial* (APERT), en voluntarios sanos de 15 a 65 años, y se ha observado una eficacia vacunal del 78%.

Recomendaciones y calendario vacunal

La estrategia de vacunación antipertusis de los 3-6 años, última dosis en el calen- dario de inmunizaciones sistemáticas, se puede proseguir ya con la vacuna dTpa. En el adolescente, la evidencia de brotes en la escuela y la incidencia creciente de casos abogan a favor de la vacunación universal. Su inclusión en el calendario de inmuniza- ciones sistemáticas es fácil, ya que se trata de sustituir la vacuna dT de los 13-16 años por la dTpa. Los calendarios vacunales de algunos países, como Alemania, Francia, Austria y Canadá, ya han incorporado una revacunación con dTpa en la adolescencia.

En España, el calendario de vacunaciones sistemáticas (2003) de la Asociación Española de Pediatría recomienda también sustituir la vacuna dT de los 13-16 años por la dTpa (Tabla 7).

La inmunización del adulto presenta una mayor dificultad. Las estrategias de vacunación dirigidas a grupos de riesgo no alcanzan coberturas elevadas para la mayoría de vacunas disponibles y todavía no se dispone de datos de eficiencia de la vacuna dTpa para la vacunación universal. Sin embargo, es evidente que hay ciertos grupos de riesgo más concienciados y en los que sería más fácil desarrollar programas vacunales. La vacunación frente a la tos ferina se debería considerar prioritaria en los siguientes grupos de adultos:

1. Padres y otros adultos que conviven con lactantes.
2. Personal sanitario.
3. Educadores y cuidadores de guarderías.
4. Adultos con riesgo de padecer formas graves de tos ferina y sus convivientes.

Posología y vía de administración

La posología es una dosis única de 0,5 mL, administrada por vía intramuscular en el deltoides. La vacuna dTpa no se puede utilizar, por el momento, en la primovacuna ni en vacunaciones incompletas y sólo está indicada en las personas mayores de 4 años para la revacunación, edad a partir de la cual se han realizado los ensayos clínicos, y en la profilaxis de heridas tetanígenas. Aunque no se conoce la duración de la protección que proporciona la vacuna dTpa, se recomienda seguir la pauta establecida para la revacunación con dT, es decir, cada 10 años.

Reacciones adversas

La reactogenicidad de la vacuna dTpa es similar a la observada con la vacuna dT. El dolor en el lugar de la inyección es el síntoma más frecuente, pero sólo se ha descrito como importante en el 3% de los casos, seguido del eritema (32%) y de la inflamación local (28%).

Precauciones y contraindicaciones

La vacunación con dTpa durante el embarazo únicamente se realizará cuando exista una situación de alto riesgo, ya que aún no se dispone de datos sobre la seguridad de esta vacuna en gestantes. No se debe administrar a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, ni a los que hayan presentado hipersensibilidad a una dosis previa de vacuna DTPe, DTPa o dTpa. Las contraindicaciones absolutas de las vacunas DTPe y DTPa también lo son para la vacuna dTpa.

Interacciones e incompatibilidades

No se conocen interacciones ni incompatibilidades con otros productos inmunobiológicos ni con otros fármacos.

Actuación en casos especiales

Los niños que han padecido la tos ferina deben ser vacunados con DT; en las dosis de recuerdo se utilizará la DTPa. Algunos expertos recomiendan continuar utilizando de DTPa, ya que la inmunidad de la enfermedad natural tiene una duración limitada.

Actuación en brotes

En caso de un brote de tos ferina, se consideran susceptibles las personas no vacunadas y aquellas en las que hayan transcurrido más de 5 años desde la última dosis de una vacunación completa. En estos casos está indicado iniciar una pauta de inmunización acelerada en niños desde las 6 semanas de vida y con intervalos mínimos entre las dosis de cuatro semanas. En los contactos con vacunación incompleta se recomienda administrar las dosis restantes.

Vacunación de contactos

En caso de exposición a la tos ferina, los niños menores de 7 años de edad no vacunados o que han recibido menos de cuatro dosis deben iniciar o completar la inmunización. A los niños que recibieron la tercera dosis hace más de 6 meses, se les debe administrar una cuarta dosis. En aquellos vacunados con cuatro dosis, se les administrará una dosis de recuerdo si han transcurrido más de 3 años desde la última dosis.

Inmunoprofilaxis pasiva

La eficacia de la inmunoglobulina para la profilaxis y para el tratamiento de la tos ferina no está demostrada.

Quimioprofilaxis

En los contactos de pacientes afectados de tos ferina, independientemente de su estado de inmunización, debe realizarse quimioprofilaxis con eritromicina, preferentemente estolato, a 40-50 mg/Kg/día (máximo 2 g/día) por vía oral durante 14 días. En algunos estudios se ha demostrado la eficacia de azitromicina (10-12 mg/Kg/d) por vía oral durante 5 días (dosis máxima: 600 mg/d) o claritromicina (15-20 mg/Kg/d) por vía oral durante 7 días (dosis máxima: 1 g/d).

Bibliografía

- ARÍSTEGUI J, USONIS V, COOVADIA H, RIEDEMANN S, GATCHALIAN S, BOCK HL. «Facilitating the WHO Expanded Program of Immunization (EPI): the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b vaccine». *Inter Pediatr Infect Dis* 2003; 7: 143-151
- ARÍSTEGUI J, DAL-RÉ R, DíEZ-DELGADO J, MARÉS J, CASANOVAS JM, GARCÍA-CORBEIRA P, et al. «Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and Hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age». *Vaccine* 2003; 21: 3593-3600
- American Academy of Pediatrics. «Report of the National Multicenter acellular pertussis trial». *Pediatrics* 1995; 86: 547-603.
- CAMPINS-MARTÍ M, CHENG HK, FORSYTH K, GUIZO N, HALPERIN S, HUANG L-M et al. «Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunization: rationale and strategies for consideration». *Vaccine* 2001; 20: 641-646.
- CAMPINS M, MORAGA FA. «Acellular pertussis vaccines for use among infants and young children». *Opin Biol Ther* 2004; 4: en prensa.
- CAMPINS MARTÍ M, MORAGA LLOP FA. «La tos ferina en el adolescente y el adulto. Epidemiología e implicaciones para la vacunación». *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 661-664.
- CDC. «Pertussis - United States, 1997-2000». *MMWR* 2002; 51: 73-76.
- CROWCROFT NS, BOOY R, HARRISON T, SPICER L, BRITTO J, MOK Q, et al. «Severe and unrecognised: pertussis in UK infants». *Arch Dis Child* 2003; 88: 802-806.
- DOMÍNGUEZ A, VIDAL J, PLANS P, SALLERAS LL. «The seroepidemiology of *B. pertussis* infection in Catalonia (Spain)». *Epidemiol Infect* 2001; 126: 205-210.
- GARCÍA-CORBEIRA P, DAL-RÉ R, AGUILAR L et al. «Seropidemiology of *Bordetella pertussis* infections in the Spanish population: A cross-sectional study». *Vaccine* 2000; 18: 2173-2176.
- GIL A, OYAGUEZ I, CARRASCO P, GONZÁLEZ A. «Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995-1998». *Vaccine* 2001; 19: 4791-4794.
- GRECO D, SALMASO S, MASTRANTONIO P et al. «A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis». *N Engl J Med* 1996; 334: 343-348.
- GUSTAFSSON L, HALLANDER H O, OLIN P et al. «A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine». *N Engl J Med* 1996; 334: 349- 355.
- HALPERIN S A, MILLS E, BARRETO L et al. «Acellular pertussis vaccine as a booster close for seventeen- to nineteen-month-old children immunized with either whole all or acellular pertussis vaccine at two, four and six months of age». *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 792-797.
- HELLWIG SM, RODRÍGUEZ ME, BERBERA GA, VAN DE WINKEL JG, MOOI FR. «Crucial role of antibodies to pertactin in *Bordetella pertussis* immunity». *J Infect Dis* 2003; 188: 738-742
- JEFFERSON T, RUDIN M, DiPIETRANTONJ C. «Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children». *Vaccine* 2003; 21: 2003-2014.
- MORAGA FA, CAMPINS M. «Tos ferina: cambios epidemiológicos y estrategias preventivas con dTpa». En: CAMPINS M, MORAGA FA (eds). *Vacunas 2002*. Prous Science. Barcelona. 2002: 41-53.
- National Advisory Committee on Immunizations. «Prevention of pertussis in adolescents and adults». *Canada Communicable Disease Report* 2003; 29 (ACS-5,6)

- OLIN P, GUSTAFSSON L, BARRETO L, HESSEL L, MAST TC, VAN RIE A, BOGAERTS H, STORSAETER J. «Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine». *Vaccine* 2003; 21: 2015-2021
- ROSENTHAL S, CHEN R, HADLER S. «The safety of acellular pertussis vaccine vs whole-cell pertussis vaccine. A post-marketing assessment». *Arch Pediatr Adoles Med* 1996; 150: 457-460.
- THERRE H, BARON S. «Pertussis immunisation in Europe-the situation in late 1999». *Euro-surveillance* 2000; 5: 6-10.
- VAN DAMME P, JOOSSENS E, VELLINGA A, VANDERWIELEN M, RAMALHO A, KAUFHOLD A. «A diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTpa) vaccine for adults». *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1053.
- WARD J, and APERT Study Group. Pertussis epidemiology and acellular pertussis vaccine efficacy in older children: NIH APERT Multicenter Pertussis Trial. (Abstract 1369). ICCAC 2002. Chicago, Diciembre 2002: 240A.
- WIRSING VON KÖNIG CH, HALPERIN S, RIFFELMANN M, GUISO N. «Pertussis of adults and infants». *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 744-750.
- WOO EJ, BURWEN DR, GATUMU SN, BALL R, and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Working Group. «Extensive Limb swelling after immunization: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System». *Clin Infect Dis* 2003; 37: 351-358.

Recursos en Internet

<http://www.immunize.org/vis/spdtap01.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/tosferina.htm>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/pert.pdf>
<http://www.vaccineinformation.org/pertuss/index.asp>
<http://www.pertussis.com>
<http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lecturebpertussis>
<http://www.who.int/vaccines/en/pertussis.shtml>
<http://www.immunize.org/pertussis/index.htm>

Encefalitis centroeuropea o transmitida por garrapatas

Javier Diez Domingo

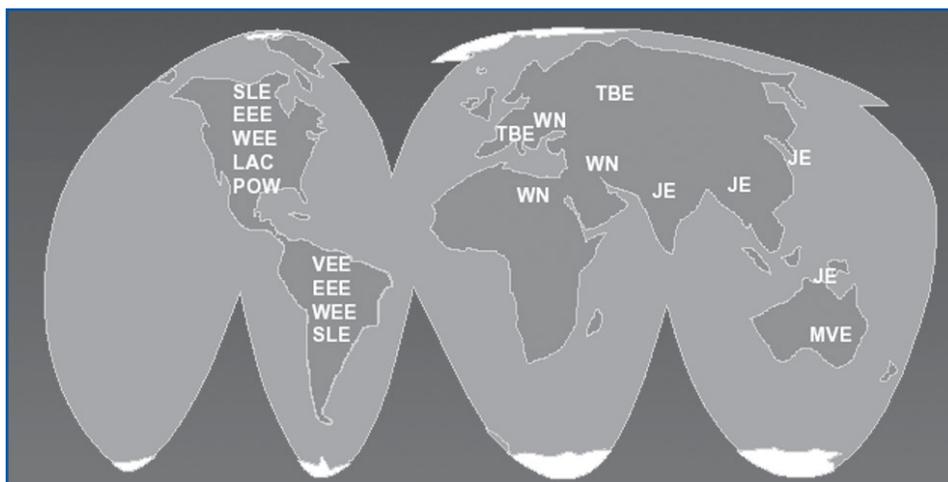
Microorganismo causal

La encefalitis centroeuropea es una enfermedad producida por el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (Tick Borne Encephalitis: TBE), miembro de la familia *Flaviviridae*. Este virus tiene dos subtipos que provocan cuadros clínicos diferenciados en dos áreas geográficas distintas: a) el virus occidental que es transmitido por la picadura de la garrapata *Ixodes ricinus* prevalente en Europa Central y que provoca la encefalitis centroeuropea y b) el virus oriental, sobre todo localizado en Rusia Central, que provoca la encefalitis Rusa de primavera-verano y que es transmitida por la picadura de la garrapata *Ixodes persulcatus*.

Epidemiología

La incidencia de la enfermedad varía dependiendo del hábitat de la garrapata y de la presencia de individuos de alto riesgo (agricultores, residentes en bosques, recolectores de bayas, etcétera). En ocasiones, debido a la elevada incidencia de infecciones, es un problema de salud pública.

La forma occidental es más prevalente en Austria, Alemania, Suiza, República Checa, Eslovaquia, Hungría y Eslovenia, y en los países Bálticos coexiste con el tipo oriental. La epidemiología ha variado drásticamente en las dos últimas décadas, con un incremento constante en la incidencia en todas las regiones, excepto en Austria, donde debido a la vacunación en los grupos de riesgo la incidencia ha disminuido progresivamente. En la **Figura 1** se muestra la distribución geográfica de las principales encefalitis transmitidas por arbovirus.



EEE: Encefalitis equina del Oeste.

JE: Encefalitis Japonesa.

LAC: Encefalitis de La Crosse.

MVE: Encefalitis del Valle de Murray.

POW: Encefalitis de Powassan.

SLE: Encefalitis St. Louis.

TBE: Encefalitis centroeuropea (Tick-borne encephalitis).

VEE: Encefalitis equina Venezolana.

WEE: Encefalitis equina del Oeste.

WN: Encefalitis por virus del Oeste del Nilo.

Fuente: CDC (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/worldist.pdf>)

Figura 1. Distribución geográfica de las principales encefalitis producidas por Arbovirus

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico producido por ambos subtipos varía, siendo el virus oriental quien provoca un proceso más grave. Generalmente, la enfermedad tiene una evolución bifásica: tras un periodo de incubación silente de una a dos semanas, comienza un periodo prodrómico, que coincide con la viremia, donde se presentan síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea, cansancio, mialgias, dolorimiento, etcétera que dura hasta una semana. Le sigue un periodo asintomático de 1 a 20 días y posteriormente comienza el segundo periodo de la enfermedad, más grave, que cursa con fiebre elevada de aparición brusca y síntomas de meningitis o meningoencefalitis. Los síntomas más importantes son estupor, manifestaciones extrapiramidales o ataxia en el caso de encefalitis, y parálisis que afecta generalmente la parrilla del hombro en las mielitis. La forma paralítica comienza con la defervescencia de la fiebre y tras dos semanas hay una tendencia a mejorar. La forma más frecuente en niños es la meningitis, que cursa sin parálisis. A partir de los 40 años, la forma encefalítica es más frecuente y a partir de los 60 años la enfermedad es más grave llevando a parálisis permanente e incluso muerte. Aproximadamente dos tercios de los casos cursan con infección asintomática o con manifestaciones exclusivamente de la fase prodrómica; en el resto aparece la segunda fase siguiendo, o no, a la fase prodrómica.

La forma oriental tiene un pródromos de aparición más gradual, que es seguida por rigidez cervical con cambios sensoriales, sobre todo visuales, y disfunciones neurológicas que incluye parálisis, ceguera y convulsiones. La mortalidad alcanza el 20% comparado con el 1 al 2% de la forma occidental y de los supervivientes un 30 a 80% presentarán secuelas neurológicas. Esta forma oriental es, además, más grave en niños.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza por la clínica y se confirma por el aislamiento del virus en el periodo de viremia o por detección del mismo por PCR en sangre o líquido cefalorraquídeo. Cuando aparece la afectación del SNC la viremia ha desaparecido, pero los anticuerpos frente a la enfermedad se elevan en prácticamente todos los enfermos a partir del 10.º día de enfermedad. El método de elección es la detección de IgM específica por ELISA, aunque en raras ocasiones, cuando puede haber reacciones cruzadas con otros flavivirus, es necesario recurrir a tests de neutralización.

Vacunas contra la encefalitis centroeuropea

Vacunas de virus vivos

Ha habido intentos de desarrollar vacunas de virus vivos utilizando la cepa Langat, aislada en Malasia. El virus está relacionado serológicamente con el virus oriental, y es atenuado en roedores y monos. Sin embargo los estudios realizados en humanos no dieron los resultados esperados.

Vacunas inactivadas

Las primeras vacunas se desarrollaron en la Unión Soviética con cepas del virus oriental obtenidas de cerebro de ratón infectado, que por su contenido en mielina provocaba un número elevado de reacciones alérgicas, y además requerían un elevado número de dosis para proteger adecuadamente. Posteriormente se utilizaron vacunas de virus cultivados en células embrionarias que se purificaron para disminuir los efectos adversos aunque se mantuvieron en cifras moderadas. Estas vacunas, llamadas KKHV se preparaban con la cepa Sofjin que es del subtipo oriental del TBE.

En Europa occidental la primera vacuna que llegó a comercializarse era derivada de la cepa Neudörfl (subtipo occidental) cultivada en células embrionarias de pollo y parcialmente purificada. La seroconversión superaba el 90% tras dos dosis y requería una tercera dosis, entre los 9 y los 12 meses, por la caída rápida del título de anticuerpos. Los efectos adversos frecuentes que producía, fundamentalmente malestar, cefalea y fiebre, parecían ser provocados por contaminantes proteicos celulares lo que llevó a mejorar la purificación por medio de la centrifugación zonal de flujo

continuo, y se consiguió una purificación superior al 90% y una disminución drástica de los efectos adversos, manteniendo la inmunogenicidad

Este tipo de vacuna es producida por dos compañías: Immuno AG (Austria) y Chiron Behring (Alemania), con diferencias en la cepa de origen y el procedimiento.

Las vacunas disponibles en España se pueden obtener como medicamento extranjero o a través de Sanidad Exterior. En la **Tabla 1** se muestran las principales características de estas vacunas.

Tabla 1. Vacunas contra la encefalitis centroeuropea disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación y Conservación
ENCEPUR® Adults (Chiron Behring)	1 dosis (0,5 mL) contiene: 1,5 mcg de virus TBE /cepa K 23 inactivada (propagada en cultivos celulares de fibroblastos de pollo). Hidróxido de aluminio 1 mg. Formaldehído, sales, sucrosa y agua.	En jeringa precargada. Requiere refrigeración entre +2 y +8°C.
ENCEPUR® Children (Chiron Behring)	1 dosis (0,25 mL) contiene: 0,75 mcg de virus TBE /cepa K 23 inactivada (propagada en cultivos celulares de fibroblastos de pollo). Hidróxido de aluminio 0,5 mg. Formaldehído, sales, sucrosa y agua.	En jeringa precargada. Requiere refrigeración entre +2 y +8°C.
FSME-IMMUN® Inject. (Baxter AG)	1 dosis (0,5 mL) contiene: antígeno de virus TBE: 2-2,7 mcg. Hidróxido de aluminio. Formaldehído, sulfato de protamina, neomicina y gentamicina.	En jeringa precargada, requiere refrigeración entre +2 y +8°C.
FSME-IMMUN® Inject Junior (Baxter AG)	1 dosis (0,25 mL) contiene: antígeno virus TBE: 1-1,38 mcg. Hidróxido de aluminio. Formaldehído, sulfato de protamina, neomicina y gentamicina.	En jeringa precargada, requiere refrigeración entre +2 y +8°C.

Vacunas recombinantes

Se han desarrollado diversas vacunas recombinantes que expresan la glicoproteína E, bien en virus o células de mamíferos. Las glicoproteínas solubles son menos inmunógenas que las vacunas inactivadas, sin embargo cuando la glicoproteína E se encuentra en agregados micelares, o se utilizan partículas subvirales recombinantes,

se comportan como excelentes inmunógenos. Si la glicoproteína E forma un dímero lipídico con la PrM, presenta un futuro prometedor.

Vacunas de DNA

Las vacunas de DNA son una alternativa a las vacunas inactivadas actuales. Se basan en la inoculación a los animales de vectores de plásmidos de DNA purificados, que son estables a temperatura ambiente. Estos plásmidos purificados contienen reguladores de la transcripción, de la traslocación y genes virales.

Se están desarrollando diversas estrategias para inmunizar frente al virus TBE. La forma más frecuente de administración del DNA es por vía intramuscular, el plásmido es captado entonces por los miocitos y allí se expresan los genes. Los productos resultados de esta expresión génica son transportados a la célula presentadora de antígeno que estimula la respuesta inmune.

También se puede administrar la vacuna, unida a partículas de oro, a la epidermis por medio de pistolas de alta presión. Allí el gen es expresado por las células de Langerhans. Mediante este sistema se requieren de 3 a 12 aplicaciones para que la vacuna TBE produzca una respuesta inmune adecuada en monos.

La calidad de la respuesta inmune obtenida con la vacuna de DNA está determinada por la configuración molecular y las propiedades de los antígenos expresados y de si éstos son secretados por la célula, se mantienen adheridos a ésta o son secretados en su interior. Las vacunas que expresan un antígeno PrM-E que es secretado por la célula presentan una respuesta inmune y protección frente al virus mayor que si el mismo antígeno no es secretado, asimismo también influyen la vía de administración y las propiedades físicas del antígeno.

También se ha probado la inmunización con el RNA viral.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Ambas vacunas inducen seroconversión en más del 95% de las personas vacunadas, y provocan una respuesta inmunológica secundaria tras la revacunación, lo que indica un claro efecto memoria. Se recomienda revacunar cada 3 a 5 años para asegurar una protección adecuada. En general la calidad de los ensayos clínicos llevados a cabo con estas vacunas no es excelente y existen lagunas de conocimientos, como la eficacia protectora o los efectos adversos a largo plazo. Sin embargo, dado que esta vacuna ya está recomendada en las zonas endémicas, la utilización de controles no es ética, por lo que se deben diseñar estudios observacionales y de casos y controles para alcanzar un mejor conocimiento de estas vacunas.

La vacuna TBE es usada ampliamente en Centro Europa y ha sido un éxito en la prevención de la enfermedad donde se llevan a cabo programas de vacunación. En

Austria, donde se vacuna a los sujetos en riesgo desde 1980, el número de casos se ha reducido desde 677 en 1979 a 60 en el año 2000 (Figura 2), y se calcula una proyección del 96 al 100% en aquellos que han recibido más de dos dosis de vacuna.

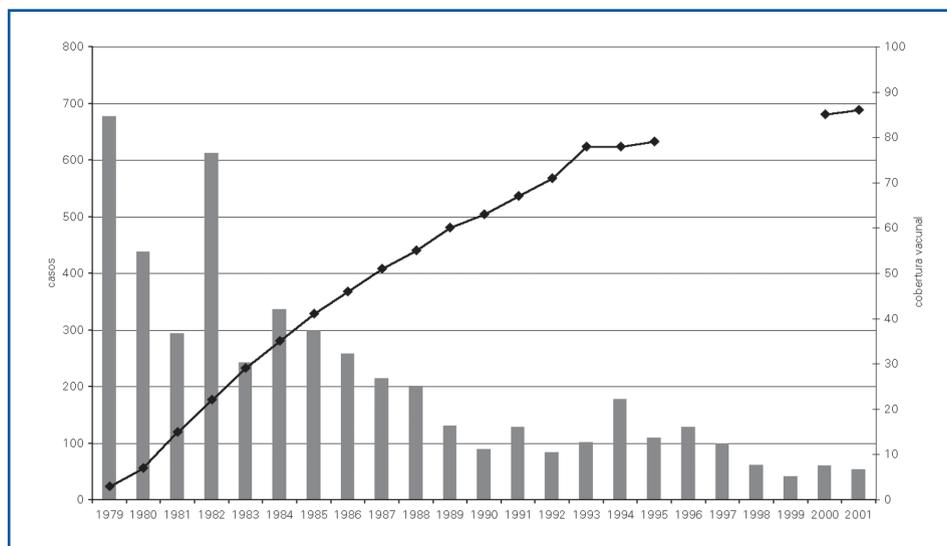


Figura 2. Casos de TBE en Austria tras la introducción de la recomendación de vacunación

Recomendaciones

La vacuna está indicada en residentes en zonas endémicas y en turistas a estas zonas que vayan a realizar actividades de riesgo de contraer la infección, tales como acampadas, caza, etc.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

La primovacunación requiere tres dosis por vía intramuscular: al inicio, a los 1 a 3 meses y a los 9 a 12 meses de la segunda dosis. Posteriormente una dosis de refuerzo a los tres años.

En los niños menores de 12 años se utilizan las vacunas infantiles (mitad de dosis) FSME IMMUN Junior y la vacuna Encepur children.

La vacuna Encepur[®] tanto de niños como de adultos puede administrarse en pauta rápida: al inicio, a los 7 y a los 21 días, con una dosis de refuerzo a los 18 meses y posteriormente otra a los tres a cinco años.

No se requiere un intervalo de tiempo concreto entre la administración de ésta y otras vacunas, tanto vivas como inactivadas.

Reacciones adversas

Los efectos adversos de las vacunas comercializadas son fundamentalmente locales, en el punto de la inyección (dolor, enrojecimiento e inflamación), e inflamación de los ganglios regionales. Puede también dar reacciones sistémicas leves y moderadas (fiebre, cansancio y cefalea), y en raras ocasiones se ha descrito una neuritis de diversa gravedad, aunque su relación con la vacuna no está clara. Un avance en el desarrollo de esta vacuna fue la extracción de la gelatina usada como estabilizador, que provocaba alergias en los niños. Actualmente se encuentran vacunas infantiles con la mitad de dosis de antígeno que provocan escasos efectos adversos y buena inmunogenicidad.

Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicada en sujetos con infecciones febriles agudas o con alergia a algún componente de ella. Su seguridad en embarazadas y madres lactantes no ha sido establecida.

Actuación en casos especiales

Inmunoprofilaxis pasiva

Hay una inmunoglobulina específica con un nivel de anticuerpos de al menos 1:640, que está indicada:

- a) Como profilaxis cuando se va a exponer un individuo a un alto riesgo. La protección comienza a las 24 horas y dura 4 semanas.
- b) Como tratamiento postexposición: Únicamente debe administrarse en las primeras 96 horas tras la picadura de la garrapata ya que hacerlo posteriormente influye negativamente en la evolución del proceso.

Quimioprofilaxis

No existe

Otras consideraciones prácticas

La vacuna de la encefalitis centroeuropea ha demostrado tener una gran efectividad en la prevención de la enfermedad.

El riesgo de padecer la enfermedad está limitado a las personas residentes en zonas cercanas a los bosques de los países Centro Europeos y de Rusia.

Deberán recibir la vacuna exclusivamente los viajeros a esas zonas y que vayan a hacer maniobras de riesgo: acampadas en áreas boscosas, cazadores, o trabajadores en aquellas zonas, no siendo indicación los viajes turísticos a Centro Europa o Rusia.

Bibliografía

- BARRET AD. «Current status of Flavivirus vaccines». *Ann N Y Acad Sci* 2001; 951: 262-71.
- BARRET PN, DORNER F, PLOTKIN SA. «Tick Borne Encephalitis Vaccine». En: PLOTKIN SA, ORENSTEIN W, eds. *Vaccines*, 3.^a ed. Philadelphia: WB Saunders 1999; pp. 767-80.
- BARRET PN, SCHÖBER-BENDIXEN S, EHRlich HJ. «History of TBE vaccines». *Vaccine* 2003; 21: S41-S49.
- CHANG GJJ, DAVIS BS, HUNT AR, HOLMES DA, KUNO G. «Flavivirus DNA vaccines. Current status and potential». *Ann N Y Acad Sci* 2001; 951: 272-85.
- DEMICHELI V, GRAVES P, PRATT M, JEFFERSON T. *Vaccines for preventing Tick-borne encephalitis (Cochrane Review)*. En: *The Cochrane Library*, num 3, 2001. Oxford: Update software.
- DIEZ DOMINGO J. «Encefalitis centroeuropea o transmitida por garrapatas». *Vacunas* 2002; 3: 154-157.
- GIRSDIES OE, ROSENKRANZ G. «Tick borne encephalitis: development of a paediatric vaccine. A controlled randomized double blind and multicentre study». *Vaccine* 1996; 14: 1421-8
- International Scientific working group on TBE. <http://www.tbe-info.com/epidemiology/cases/austria.html> (Fecha revisión: diciembre 2003)
- KUNZ C. «TBE vaccination in the Austrian experience». *Vaccine* 2003; S50-S55.
- MANDL CW et al. «In vitro synthesized infectious RNA as an attenuated live vaccine in a flavivirus model». *Nature Med* 1998; 1438-40.
- RANDOLPH S. «The changing incidence of tickborne encephalitis in Europe». *Eurosurveillance* 2002; 6 (23).
- SÜSS J. «Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines». *Vaccine* 2003; 21: S19-S35.
- «Tick-Borne encephalitis: virus, disease and prevention». Monographic number. *Vaccine* 2003; 21 (suppl 1) S1-74.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/travel/diseases/tickenceph.htm>
- <http://www.eurosurveillance.org/ew/2002/020606.asp>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/index.htm>
- <http://www.skylarkmedicalclinic.com/tick.html>
- <http://www.who.int/vaccines-diseases/safety/infobank/tbe.shtml>
- http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/tmp-pmv/travel/tick_e.html
- <http://www.tbe-info.com/vaccination/vaccination.html>

Preguntas

¿Está disponible esta vacuna en las farmacias?

No. En la actualidad esta vacuna únicamente se puede conseguir a través de sanidad exterior, en los departamentos encargados de la vacunación de los viajeros. Es posible que próximamente pueda obtenerse directamente en la farmacia.

¿Es necesario vacunarme de la encefalitis centroeuropea si voy a hacer turismo rural a Austria.?

La vacunación únicamente está indicada en viajeros que van a lugares endémicos (por ejemplo Austria), pero a desarrollar actividades de riesgo, que incluya estar mucho tiempo en bosques y áreas rurales (acampada, caza, etc.). Dependerá de las actividades que Vd. desee practicar y de la parte de Austria donde vaya a residir para analizar el riesgo de que la pueda contraer y por tanto la indicación de la vacuna.

He de vacunarme de la encefalitis centroeuropea por un viaje que tengo planeado para el mes que viene. ¿Hay alguna diferencia entre las dos vacunas disponibles actualmente?

Sí, para el caso que se plantea, con premura para obtener una protección adecuada, únicamente la vacuna Encepur[®] estaría indicada, ya que permite una pauta rápida de vacunación, con tres dosis, muy eficaz. Se debería administrar una dosis a la semana y otra a los 21 días de la dosis inicial.

¿ La vacuna de la encefalitis centroeuropea provoca muchos efectos adversos?

Las primeras vacunas probadas y utilizadas provocaban gran cantidad de reacciones adversas, tanto locales como sistémicas. La eliminación de la gelatina, además, hizo prácticamente desaparecer las reacciones alérgicas. Por tanto las vacunas disponibles hoy en día son muy seguras, con reacciones fundamentalmente locales, y efectivas.

Encefalitis japonesa

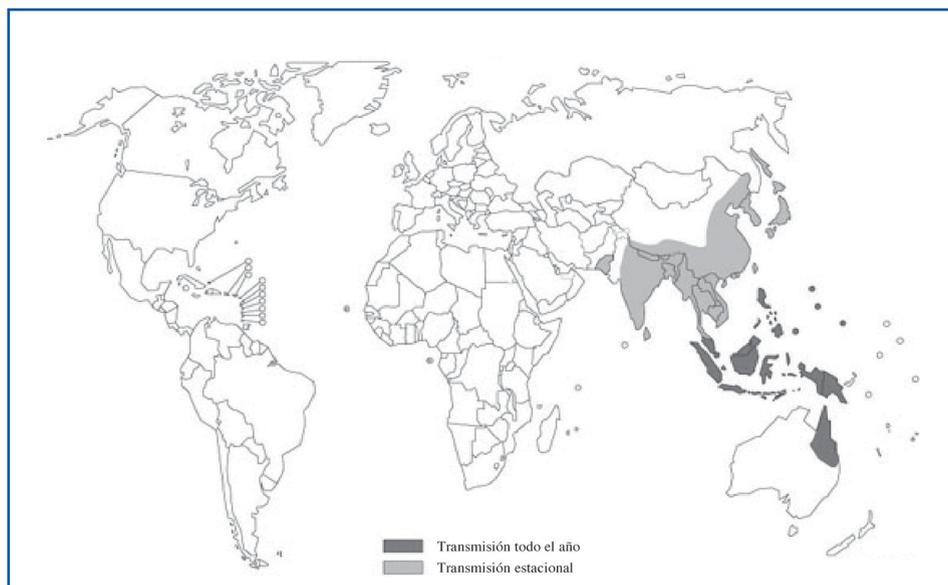
Ángel Hernández Merino
Jesús Ruiz Contreras

Microorganismo causal

El virus de la Encefalitis Japonesa pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Los flavivirus son virus con cubierta, de 40 nm de diámetro y una hebra única de RNA. Es un virus, transmitido por mosquito, con afinidad por el tejido neurológico y que se propaga fácilmente en el cerebro. Se reconocen actualmente más de 26 serotipos de *Flavivirus* asociados a mosquitos, más de 15 tipos asociados a garrapatas y al menos 17 más no asociados a vectores conocidos. Este virus es parecido, desde el punto de vista antigénico, al de la encefalitis de San Luis y al del Nilo Occidental.

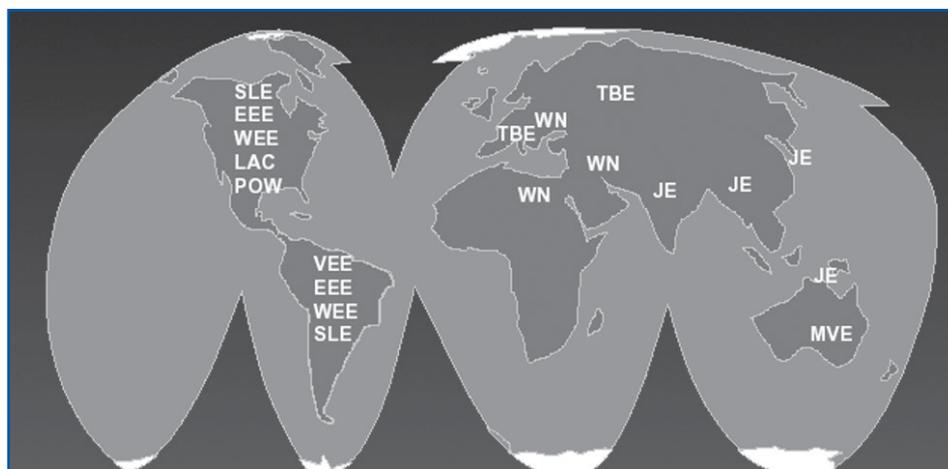
Epidemiología

La Encefalitis Japonesa (EJ) es una enfermedad viral transmitida por mosquitos que afecta a humanos, así como a caballos, cerdos y otros animales domésticos. Está distribuida en amplias zonas de Asia (**Figura 1**), como Camboya, China, Indonesia, Japón, Laos, Malasia, Filipinas, Corea, Tailandia, Vietnam, el sudeste de la Federación Rusa y el subcontinente indio. En las personas, constituye la forma más importante de encefalitis viral en Asia y causa de una importante morbilidad y mortalidad. En las áreas endémicas, la incidencia anual de encefalitis oscila entre 10 y 100 casos/100.000 personas, con 50.000 casos detectados y 10.000 fallecimientos, sobre todo en niños, cada año. Las infecciones subclínicas o asintomáticas son, sin embargo, 200 veces más frecuentes que las infecciones sintomáticas. En las áreas endémicas la mayoría de las infecciones ocurren antes de los 10 años de edad, y los estudios serológicos muestran que a los 15 años de edad prácticamente todos los individuos han sido infectados. En la **Figura 2** se muestra la distribución geográfica de las principales encefalitis producidas por Arbovirus.



Fuente: OMS (http://www.who.int/ith/chapter05_m07_japencepha.html)

Figura 1. Distribución de la encefalitis japonesa en Asia, 2002



- EEE: Encefalitis equina del Oeste.
- JE: Encefalitis Japonesa.
- LAC: Encefalitis de La Crosse.
- MVE: Encefalitis del Valle de Murray.
- POW: Encefalitis de Powassan.
- SLE: Encefalitis St. Louis.
- TBE: Encefalitis centroeuropea (Tick-borne encephalitis).
- VEE: Encefalitis equina Venezolana.
- WEE: Encefalitis equina del Oeste.
- WN: Encefalitis por virus del Oeste del Nilo.

Fuente: CDC (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/worldist.pdf>)

Figura 2. Distribución geográfica de las principales encefalitis producidas por Arbovirus

El mosquito transmisor pertenece a la familia *Culicine*. *Culex tritaeniorhynchus summarosus* es el principal vector de la EJ zoonótica y humana en China. En otras áreas de Asia, otros mosquitos como *Culex vishnui* también pueden actuar como vector. El insecto vive en zonas pantanosas y húmedas como los arrozales, por lo que la mayoría de los casos ocurren en zonas rurales, aunque se han descrito brotes en áreas urbanas y periurbanas. El porcentaje de mosquitos infectados por el virus de la EJ oscila entre el 1 y el 3%.

Culex tritaeniorhynchus es un mosquito que pica por las noches y que se alimenta preferentemente de animales domésticos grandes (en particular cerdos, que actúan como amplificadores) y aves; sólo cuando hay una gran densidad de mosquitos buscan y pican a los humanos. Sin embargo, el virus se mantiene en la naturaleza a través de ciclos de transmisión, mediados por artrópodos, entre pájaros y mamíferos pequeños.

Los humanos y los animales domésticos se infectan, en general, de forma incidental como huéspedes «sin salida», no actuando como reservorios de la enfermedad. No se ha establecido la transmisión de persona a persona.

La época de transmisión comienza entre abril y mayo y dura hasta septiembre y octubre, y el pico de máxima incidencia coincide, sobre todo, con la estación de lluvias. Sin embargo, algunas prácticas de agricultura como la irrigación de los campos, hace que, en algunas zonas, puedan producirse casos durante todo el año.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero entre los infectados que desarrollan enfermedad clínica, la letalidad puede alcanzar hasta un 30% y en los supervivientes se observan secuelas neuropsiquiátricas hasta en el 50%.

Las manifestaciones clínicas aparecen tras una incubación de 4 a 14 días. De forma súbita se presenta fiebre, escalofríos, malestar general, meningismo, manifestaciones digestivas y convulsiones. En los niños el dolor abdominal y las alteraciones gastrointestinales pueden ser las manifestaciones más prominentes al inicio de la enfermedad. Si no hay recuperación, se establece de forma rápida un síndrome de encefalitis severo y coma, que lleva a la muerte al enfermo en muchos casos.

El diagnóstico se basa en métodos serológicos como un ELISA-IgM de captura que detecta IgM específica en líquido cefalorraquídeo (LCR) o sangre, tras los primeros 4-7 días de infección. Otros métodos diagnósticos son: inmunoprecipitación de IgM, «dot-blot» y otros tests más tradicionales que detectan el aumento de anticuerpos en muestra seriadas. El aislamiento del virus en cultivos celulares o su detección mediante PCR constituyen los métodos diagnósticos definitivos.

No hay ningún fármaco específico para el tratamiento de esta infección.

Vacunas contra la encefalitis japonesa (EJ)

A pesar de las mejoras en las prácticas de la agricultura, en el control de vectores y en las medidas para minimizar la exposición y el riesgo de picaduras de mosquitos (evitar las actividades al aire libre por las noches, principalmente en zonas no urbanas; uso de ropas adecuadas, evitar el uso de perfumes, permanecer en lugares con aire filtrado/acondicionado, uso de mosquiteras, insecticidas y repelentes), la medida más importante de prevención es la vacunación de las personas con riesgo de infectarse.

Actualmente existen tres tipos de vacuna frente a la EJ para su uso a gran escala: 1) Vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón, basada en la cepa Nakayama o en la cepa Beijing-1; 2) Vacuna inactivada derivada de cultivos celulares de riñón de hámster; y 3) Vacuna de virus vivos atenuados derivada de cultivos celulares de riñón de hámster.

Vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón

Es la única vacuna disponible en el mercado internacional. Las características de su composición, presentación y conservación se muestran en la **Tabla 1**. La vacuna actual, a diferencia de las vacunas más antiguas, tiene una inmunogenicidad relevante y un contenido de proteína básica de la mielina extraordinariamente bajo (< 2 ng/mL). Está elaborada con la cepa Nakayama (aislada en Japón en 1935) o con la cepa Beijing.

Tabla 1. Vacuna disponible internacionalmente frente a la encefalitis japonesa (EJ)

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación y Administración	Conservación
JE-Vax® (Aventis Pasteur MSD)	Contiene la cepa Nakayama-INH del virus de la EJ (Biken), obtenida por inoculación intracerebral de ratón, e inactivada por formaldehído. Timerosal: 0,007% Gelatina: 500 mg Formaldehído: < 100 mg Polisorbato 80: < 0,0007% Proteínas de suero de ratón: < 50 ng Proteína básica de la mielina: indetectable (< 2ng/mL)	Liofilizado + 1,3 mL de agua estéril como disolvente. El polvo del liofilizado es blanco y, una vez disuelto, el líquido final es transparente. Vía subcutánea	Refrigerada entre +2°C y +8°C. No debe congelarse. Una vez reconstituida, debe mantenerse entre +2°C y +8°C y utilizarse en 6 horas.

Vacuna de virus inactivados obtenidos de cultivos celulares

Esta vacuna se manufactura y dispensa exclusivamente en China. Contiene virus de la cepa Beijing P-3 de la EJ, propagados en células de riñón de hámster e inactivados con formalina. Mediante estos cultivos se obtiene una elevada concentración de antígenos. La vacuna se estabiliza con albúmina humana y puede ser conservada a +2°C y +8°C durante 2 años. El esquema recomendado de vacunación consiste en la administración subcutánea de dos dosis separadas por una semana de intervalo y tres dosis de refuerzo administradas al año, a los 6 y 10 años respectivamente. En niños, induce una protección del 85%, muy similar a la obtenida con la vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón. Cada año se distribuyen en China aproximadamente 70 millones de dosis de esta vacuna, aunque en la actualidad tiende a ser sustituida por la vacuna de virus vivos atenuados.

Vacuna de virus vivos atenuados obtenidos de cultivos celulares (Vacuna SA 14-14-2)

Es la única vacuna contra la EJ de virus vivos atenuados existente a nivel mundial, es considerablemente más económica, desarrollada y utilizada exclusivamente en China desde 1988. Con ella se han vacunado 120 millones de niños con una pauta de tres dosis al año, 2 y 6 años de vida respectivamente. Las reacciones adversas son escasas, leves y locales. La eficacia de esta vacuna es muy alta: superior al 95% incluso con sólo una o dos dosis.

En la **Tabla 2** se esquematizan las principales características de estas vacunas.

Tabla 2. Tipos de vacunas contra la encefalitis japonesa

Tipo de vacuna	Sustrato de cultivo	Disponibilidad	Eficacia	Seguridad	Coste
Inactivada	Cerebro de ratón	Internacional	91%	Buena	Alto
Inactivada	Cultivo celular de riñón de hámster	República Popular China	76-95%	Excelente	Bajo
Viva atenuada	Cultivo celular de riñón de hámster	República Popular China	94-100%	Excelente	Bajo

Fuente: Modificado de Zanin MP et al.

Otras vacunas experimentales contra la EJ

En la actualidad existen diferentes líneas de investigación de nuevas vacunas contra la EJ y entre las cuales merecen destacarse:

- Vacunas recombinantes de poxvirus vacunales: incorporan proteínas estructurales del virus de la EJ en poxvirus vacunales tipo vaccinia (NYVAC-JEV) o canarypox (ALVAC-JEV). Este tipo de vacunas se encuentran en fases muy avanzadas de experimentación clínica y con buenos resultados de inmunogenicidad y seguridad.
- Vacunas quiméricas obtenidas mediante la incorporación de genes del virus de la EJ en cepas virales atenuadas del virus de la fiebre amarilla (Vacuna 17D). La ChimeriVax-JE[®] es una vacuna viva atenuada, frente a encefalitis japonesa, que usa como vector el virus vacunal 17D de fiebre amarilla. Los estudios de investigación muestran una inmunogenicidad cercana al 95% con una única dosis administrada. Una segunda dosis, administrada un mes más tarde, no proporcionó refuerzo alguno. Esta vacuna presenta una reactividad escasa y de carácter fundamentalmente local. Aunque la administración previa de vacuna frente a la fiebre amarilla no interfiere con la vacuna frente a la encefalitis japonesa, sí parece que la administración de ChimeriVax[®] podría interferir con la vacuna de fiebre amarilla, cuando ésta se administra posteriormente, aunque estos datos no llegaron a alcanzar significación estadística. En otro estudio americano se investiga la memoria inmunológica de la vacuna, mediante el estudio de 20 sujetos, la mitad de los cuales habían recibido previamente ChimeriVax[®] y a todos los cuales se administra una vacuna inactivada en cerebro de ratón frente a encefalitis japonesa. La respuesta observada en el grupo primovacunado con ChimeriVax[®], presenta altos títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la misma, además de la respuesta a la cepa vacunal de refuerzo. Por tanto, los autores concluyen que esta nueva vacuna es segura y proporciona protección con una única dosis, solventando así los principales inconvenientes de las vacunas actualmente disponibles.
- Vacunas de DNA.
- Vacunas orales de virus de la EJ en investigación.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Una pauta de tres dosis (los días 0, 7 y 30) induce seroprotección en el 100% de los receptores, títulos altos de anticuerpos neutralizantes y persistencia de niveles protectores al menos hasta 2 años. Una pauta abreviada con tres dosis (los días 0, 7 y 14) genera seroprotección también en el 100% de sujetos, aunque los títulos de anticuerpos son más bajos. Sin embargo, una pauta de dos dosis sólo produce seroconversión en el 80% de las personas y el título de anticuerpos neutralizantes disminuye por debajo del dintel considerado protector, en el 90% de sujetos vacunados, en 6-12 meses. Los porcentajes de seroconversión no parecen afectarse cuando se administra conjuntamente con otras vacunas pediátricas.

En varios ensayos, realizados en Asia, la inmunización primaria ha demostrado una eficacia superior al 90%. En algunos países, como Tailandia, esta vacuna ha sido

incorporada en los programas nacionales de vacunación, sin que se hayan visto interferencia con otras vacunas.

Recomendaciones

Además de estar indicada para la población que vive en áreas endémicas, también se recomienda en todas las personas que se prevea que vayan a estar durante más de un mes en un área rural de una región endémica durante la estación de máxima transmisión de la enfermedad. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que en algunas áreas puede existir transmisión de la infección durante todo el año, por las razones expuestas antes.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

Por la probable interferencia con los anticuerpos maternos, la vacuna sólo se administra a niños mayores de 1 año. La pauta de vacunación para los niños de 1 a 3 años comprende tres dosis de 0,5 mL cada una, administradas por vía subcutánea, los días 0, 7 y 30. Cuando hay problemas de tiempo por el inicio del viaje, puede utilizarse una pauta acelerada de 0, 7 y 14 días. En circunstancias excepcionales pueden administrarse dos dosis, con un intervalo de 1 semana. En los niños mayores de 3 años, la pauta es la misma, pero se utilizan dosis de 1 mL. La duración de la protección no es bien conocida, pero los anticuerpos neutralizantes persisten hasta 2 años, por lo que se recomiendan dosis de refuerzo (0,5 mL en los menores de 3 años y 1 mL en los mayores de esta edad) a partir de ese momento (Tabla 3).

Tabla 3. Calendario vacunal, posología y vía de administración

Vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón	Dosificación		Esquemas de vacunación
	Niños de 1 a 3 años de edad	Niños de 3 o más años de edad	
Vacunación primaria ^{a,b,c}	0,5 mL	1 mL	Días 0, 7 y 30
Refuerzo ^d	0,5 mL	1 mL	1 dosis al menos 2 años después

^a Una pauta de vacunación primaria abreviada (0, 7 y 14 días) puede usarse en caso de necesidad. Una pauta excepcional (0 y 7 días) puede adoptarse en circunstancias excepcionales y conferir cierta protección en el 80% de los casos.

^b La última dosis debe administrarse al menos 10 días antes de la exposición.

^c No hay datos de eficacia y seguridad en niños de menos de 1 año de edad.

^d No hay datos concluyentes de la duración de la protección conferida por la vacunación, por lo que no pueden darse recomendaciones definitivas respecto a la revacunación.

Reacciones adversas

En el 20% de los casos hay reacciones secundarias locales (eritema o induración) y entre un 5%-20% presentan reacciones sistémicas leves (fiebre, cefalea, mialgia, malestar y síntomas gastrointestinales).

Reacciones graves de hipersensibilidad (urticaria, angiodema, distrés respiratorio) se han registrado en el 0,6% de las dosis administradas, sobre todo en adultos vacunados en países occidentales. No se han identificado los componentes de la vacuna responsables de las reacciones alérgicas, pero, en algunas ocasiones, se ha sospechado que ha sido la gelatina utilizada como estabilizante de la vacuna. Las reacciones alérgicas tras la primera dosis ocurren en una mediana de tiempo de 12 horas (el 88% dentro de los tres días post-vacunación); las reacciones alérgicas tras la segunda dosis ocurren en una mediana de 3 días y, a veces, tan tarde como 2 semanas.

Muy raramente, se han descrito casos de encefalitis asociados temporalmente con la vacuna.

Precauciones y contraindicaciones

- Las reacciones adversas graves (urticaria generalizada, angiodema o anafilaxia) con dosis previas contraindican la administración de nuevas dosis.
- La hipersensibilidad al timerosal es una contraindicación.
- Las personas vacunadas deberían ser observadas durante 30 minutos después de la vacunación e instruidas sobre los signos y síntomas de reacciones alérgicas graves. También, se les debería aconsejar que permaneciesen en áreas donde tengan fácil acceso a cuidados médicos en los 10 días siguientes a recibir una dosis de vacuna. Además no deberían emprender un viaje internacional en este mismo plazo.
- Las personas con una historia previa de urticaria después de picaduras himenópteros, fármacos, estímulos físicos o de otra índole, tienen más riesgo de desarrollar reacciones alérgicas tras recibir una dosis de vacuna de EJ. Esta historia tiene que ser tenida en cuenta balanceando el riesgo y beneficio de la vacunación.
- Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes tras la ingesta importante de alcohol.
- Durante el embarazo debe evitarse la vacunación a menos que los riesgos potenciales de contraer la enfermedad superen los riesgos teóricos de la vacunación.

Bibliografía

Advisory Committee Statement (ACS), Committee to Advice on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). «Statement on Japanese encephalitis vaccine». Canada Communicable Disease Report (CCDR) 1998; 24 (ACS-3).

- BISTA MB, BANERJEE M K, SHIN SH, TANDAN JB, KIM MH, SOHN YM, et al. «Efficacy of single-dose SA 14-14-2 vaccine against Japanese encephalitis: a case control study». *Lancet* 2001; 358: 791-795.
- Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Book (Health Information for International Travel, 2003-2004). CDC Travelers' Health. Encephalitis Japonese.
- Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector-Borne Infectious Diseases (DVBID). Japanese Encephalitis Home Page .
- Centers for Disease Control and Prevention. «Inactivated Japanese Encephalitis Virus Vaccine Recommendations of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1993; 42(RR-1): 1-15.
- KONISHI E, SUZUKI T. «Ratios of subclinical to clinical Japanese encephalitis (JE) virus infections in vaccinated populations: evaluation of an inactivated JE vaccine by comparing the ratios with those in unvaccinated populations». *Vaccine* 2002; 21: 98-107.
- LIU ZL, HENNESSY S, STROM BL, et al. «Short term safety of attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): results of a randomised trial with 26,239 subjects». *J Infect Dis* 1997; 176: 1366-9.
- MONATH T, GUIRAKHOO F, NICHOLS R, YOKSAN S, SCHRADER R, MURPHY C, BLUM P, et al. «Chimeric live, attenuated vaccine against Japanese encephalitis (ChimeriVax-JE): Phase 2 clinical trials for safety and immunogenicity, Effect of vaccine dose and schedule, and memory response to challenge with inactivated Japanese encephalitis antigen». *J Infect Dis* 2003; 187: 1213-1230.
- SHLIM DR, SOLOMON T. «Japanese encephalitis vaccine for travelers: exploring the limits of risk». *Clin Infect Dis* 2002; 35: 183-188.
- TIROUMOUROUGANE SV, RAGHAVA P, SRINIVASAN S. «Japanese viral encephalitis». *Postgrad Med J* 2002; 78: 205-215.
- WHO position paper. «Japanese encephalitis vaccines». *Week Epidemiol Rec* 1998; 73: 337-344.
- ZANIN MP, WEBSTER DE, MARTIN JL, WESSELINGH SL. «Japanese encephalitis vaccines: moving Hawaii from the mouse brain». *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 407-416.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/travel/diseases/jenceph.htm>
http://www.who.int/ith/chapter05_m07_japencepha.html
<ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/mmwr/rr/rr4201.pdf>
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr/98vol24/24sup/acs3.html>
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/jencephalitis/index.htm>
http://www.who.int/vaccine_research/diseases/japanese_encephalitis/en/
http://www.wpro.who.int/public/policy/50TH/Ch_17.html
<http://www.who.int/vaccines-diseases/safety/infobank/japenc.shtml>
<http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000008/p0000008.asp>
http://www.childrensvaccine.org/files/imm_children_against_je.pdf
http://www.childrensvaccine.org/html/v_enceph_vac.htm
<http://www.who.int/wer/pdf/1998/wer7344.pdf>

Preguntas

¿Está indicada la vacunación frente a encefalitis japonesa en personas que van a viajar a Japón?

Las personas que van a viajar a las grandes urbes de este país prácticamente no tienen riesgo de adquirir la enfermedad, dado que el mosquito transmisor vive en áreas rurales pantanosas. No obstante, si el viaje incluyera estas áreas, la vacunación estaría indicada, especialmente si se hace en la época lluviosa, que abarca desde los meses de abril hasta octubre.

¿Es la encefalitis japonesa una enfermedad siempre grave?

La encefalitis japonesa es una enfermedad grave con una letalidad de hasta el 30% y secuelas en hasta un 50% de los supervivientes. Sin embargo, la forma encefalítica sólo representa la punta del iceberg de las infecciones por el virus (aunque es la más grave). La mayoría de las infecciones son asintomáticas y en las áreas endémicas prácticamente el 100% de los niños han sido infectados a los 15 años de edad. No se sabe si las formas sintomáticas y graves de la enfermedad son más frecuentes en personas que viajan a las zonas endémicas, y que carecen totalmente de inmunidad frente al virus.

¿Son frecuentes las reacciones graves a la vacuna frente a la encefalitis japonesa?

Son infrecuentes. Un 20% de las personas presenta reacciones locales leves y entre un 5 y un 20% reacciones sistémicas, también leves. Menos de un 1% tiene reacciones graves de hipersensibilidad, que ocurren en los tres días siguientes a la vacunación. Se recomienda que las personas vacunadas se mantengan en zonas con fácil acceso a los cuidados médicos en los siguientes 10 días después de vacunarse.

¿Una persona vacunada tres años antes, que va a viajar de nuevo a una zona endémica debe vacunarse otra vez?

Los anticuerpos neutralizantes se mantienen al menos 2 años después que la persona ha recibido las tres dosis indicadas de la vacuna. Por tanto, si existe el riesgo de exposición después de transcurrido este tiempo, está indicado administrar una dosis de vacuna como refuerzo.

Enfermedad de Lyme

David Moreno Pérez

Francisco Jesús García Martín

Microorganismo causal

Es una zoonosis causada por la transmisión de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* a través de la picadura de garrapatas del género *Ixodes*. Es una bacteria microaerófila, gramnegativa y flagelada. En la actualidad se reconoce una especie única de *Borrelia burgdorferi*, identificándose tres subgrupos genómicos (o genopecies) que parecen ser en parte responsables de las diferencias clínicas observadas entre los países norteamericanos y de otras regiones. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* es la única geno especie encontrada en Norteamérica. En cambio, la mayoría de los casos descritos en Europa son debidos a las geno especies *B. afzelii* y *B. garinii*. Estas dos cepas son las únicas que se encuentran en Asia.

En Europa Occidental, y como tal en la Península Ibérica, el vector de la *Borrelia burgdorferi* es la garrapata *Ixodes ricinus*. Esta garrapata, conocida vulgarmente en otros países como garrapata de la oveja, está ampliamente distribuida en Europa. En España, al ser una especie hidrófila, se distribuye mayoritariamente en zonas en las que hay asegurado un mínimo de humedad, como Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco y Castilla-León.

Epidemiología

La enfermedad de Lyme es una zoonosis de distribución mundial, aunque con acúmulos focales, alternando zonas de baja prevalencia con otras endémicas como EE.UU. De hecho, su nombre proviene de la población norteamericana donde se describió por primera vez y, actualmente, es la enfermedad transmitida por vectores más frecuente en EE.UU., con 122.650 casos descritos por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) en el periodo 1991-1999. En esta década se advirtió en EE.UU. un incremento de la enfermedad de 1,7 veces, y

de aproximadamente 25 veces respecto a las tasas observadas a inicios de los años 80 (Figura 1), siendo motivo de importante alarma social. Actualmente se registran aproximadamente 15.000 casos al año en EE.UU., correspondiendo el 25% a menores de 15 años. La infección es endémica en más de 15 estados, localizados en el Noroeste, Medio-Oeste y Costa Pacífica, y es responsable de focos epidémicos en algunas zonas costeras del este. No existen datos fiables en cuanto a la incidencia real de la enfermedad. En EE.UU. se estima que solamente el 10-15% de los casos de enfermedad de Lyme diagnosticados son comunicados a las autoridades estatales en áreas de alta endemividad.

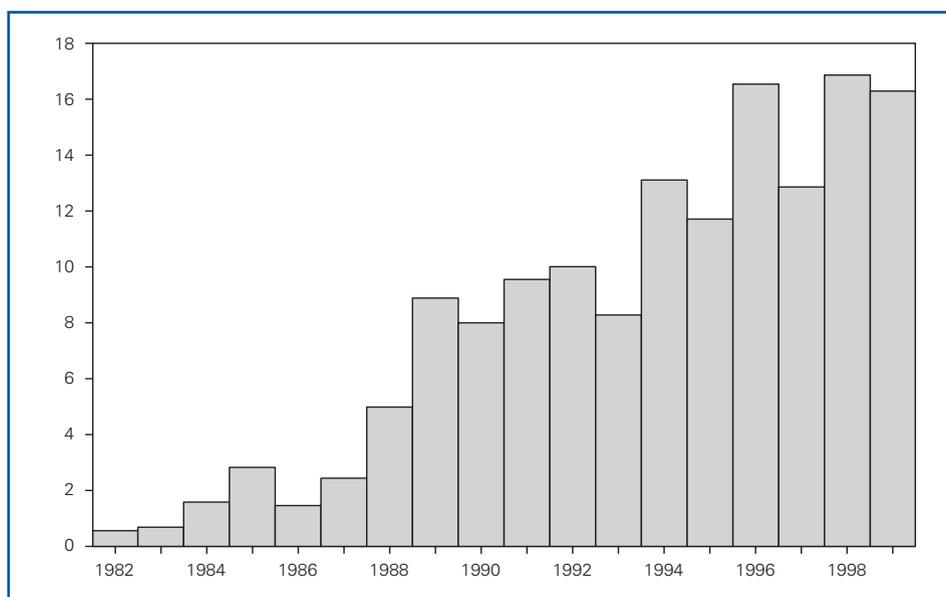


Figura 1. Incidencia anual de la enfermedad de Lyme en EEUU (casos por 100.000 habitantes/año)

En Europa, la mayoría de casos ocurren en países escandinavos y centroeuropeos, particularmente en Suecia, Alemania, Austria y Eslovenia. También se han comunicado casos de enfermedad de Lyme endémica en Canadá, los estados de la antigua Unión Soviética, China y Japón.

Habitualmente, esta enfermedad acontece entre abril y octubre. Afecta a personas de todas las edades, pero es más frecuente en menores de 15 años y adultos entre 30 y 59 años. Aparece en aquellas personas que frecuentan zonas rurales, con matorrales, maleza, jardines, playas y pantanos debido a su actividad profesional (agricultores, guardas forestales) o a sus aficiones (excursionistas, campistas).

Manifestaciones clínicas

El período de incubación habitual desde la picadura de la garrapata hasta la aparición de la primera manifestación clínica de la enfermedad es de 7-14 días, si bien puede variar entre 3 y 31 días.

La **enfermedad precoz localizada** se manifiesta por una lesión característica denominada **eritema migratorio** en el sitio de la picadura reciente de una garrapata. Este eritema se inicia típicamente como una mácula o pápula roja que se extiende durante 2 semanas con aclaramiento central de la lesión. Se reconoce en el 80-90% de los pacientes. Se acompaña frecuentemente de síntomas pseudogripales, como fiebre, mialgias, artralgias, cefalea, rigidez leve de nuca, linfadenopatías regionales. Varios días después o incluso semanas de la lesión inicial, puede aparecer la **enfermedad precoz diseminada**, con síntomas sistémicos y lesiones cutáneas anulares secundarias a la propagación hematógena. Ocasionalmente se acompaña de otras manifestaciones como uveítis, o manifestaciones cardíacas (5% de pacientes no tratados) como miocarditis con diversos grados de bloqueo auriculoventricular, o pericarditis. La «neuroborreliosis» en esta fase (15% de casos no tratados), puede incluir meningitis aséptica, afectación de pares craneales, sobre todo del nervio facial (unilateral o bilateral) y óptico, mononeuritis múltiple, cerebelitis y mielitis. Estas manifestaciones neurológicas típicamente suelen mejorar y desaparecer sin tratamiento en semanas o meses.

Posteriormente, a las semanas, meses o incluso pasado más de un año, la **enfermedad tardía** puede manifestarse hasta en un 60% de los pacientes no tratados, con una artritis recurrente que suele ser pauciarticular y que afecta las articulaciones grandes, en particular las rodillas. En la enfermedad tardía también pueden aparecer manifestaciones neurológicas (5%), como encefalomielitis crónica y polineuropatía axonal difusa.

En las series españolas, se aprecia un predominio de la sintomatología neurológica (60% de casos) y sólo un 30% presentan lesiones cutáneas. Las manifestaciones articulares se observan en un 18% y las cardíacas son muy infrecuentes.

El aislamiento del germen es complicado, dado que requiere medios especiales de cultivo que no se encuentran disponibles comercialmente. Aún así, los hemocultivos son positivos únicamente en el 50% de los casos durante la fase precoz. Normalmente, el diagnóstico es clínico y serológico. El diagnóstico de eritema migratorio en lugares endémicos para *Borrelia burgdorferi* es puramente clínico. Las pruebas de laboratorio no suelen ser necesarias ni tampoco se recomiendan. La más utilizada para detectar anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi* es el enzoinmunoanálisis (ELISA), que no suele positivizarse hasta las 6-8 semanas de la picadura, aunque algunos casos ya lo son desde la tercera semana. Esta prueba tiene el inconveniente de tener falsos positivos (entre ellos la vacunación) y negativos, por lo que se recomienda en aquellos casos positivos dudosos la confirmación de la presencia de anticuerpos mediante Western blot. La interpretación de los resultados del Western blot

no es influida por la vacunación, dado que permite la identificación de anticuerpos anti-*Borrelia burgdorferi* de tipo no-OspA. Además se están estudiando nuevos ELISA para detección de antígenos no-OspA por este motivo.

La valoración de la enfermedad de Lyme en nuestro país debe basarse en los criterios de diagnóstico de Borreliosis de Lyme aceptados en España por el Grupo de Trabajo para esta enfermedad expresados en la **Tabla 1**, y que incluyen los de los CDC, parcialmente ampliados al aceptar la acrodermatitis crónica atrófica y el linfocitoma como criterios adicionales.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la enfermedad de Lyme aceptados en España por el Grupo de Trabajo para esta enfermedad

Eritema migratorio (observado por un médico) o una de las siguientes manifestaciones de enfermedad diseminada:

- a) Al menos una manifestación clínica de neuroborreliosis.
- b) Artritis.
- c) Afectación cardíaca.
- d) Acrodermatitis crónica atrófica.
- e) Linfocitoma.

Asociada a la confirmación de laboratorio de la infección:

- a) Demostración de títulos diagnósticos de anticuerpos IgG o IgM para *Borrelia burgdorferi* en suero o LCR.
- b) Aislamiento de *Borrelia spp.* de fluidos orgánicos o tejidos.

Vacunas contra la enfermedad de Lyme

Los antígenos más importantes de la *Borrelia burgdorferi* son las proteínas de superficie OspA, OspB y OspC, la flagelina y el «antígeno común». Tanto OspA como OspC desencadenan una respuesta inmunitaria más o menos permanente. Los estudios han demostrado que las proteínas purificadas de la superficie externa de la *Borrelia burgdorferi*, en especial OspA, inducen respuestas de anticuerpos altamente protectoras.

Actualmente, la única vacuna contra la enfermedad de Lyme aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA), en diciembre de 1998, es LYMERix® (SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Collegeville, Philadelphia, USA). Contiene 30 mgr. de proteína de superficie OspA recombinante (rOspA), utilizando hidróxido de aluminio como adyuvante (**Tabla 2**). Sólo está aprobada para su uso en personas entre 15 y 70 años. Recientemente se han publicado los primeros estudios realizados en niños con esta vacuna: dos estudios europeos, realizados en la República Checa, con edades comprendidas entre 2 y 5 años, y entre 5 y 15 años respectiva-

mente, y un estudio más amplio, multicéntrico, llevado a cabo en EE.UU., con 4090 niños entre 4 y 18 años.

Existe otra vacuna contra la enfermedad de Lyme, fabricada por Aventis Pasteur Mérieux, denominada ImuLyme[®], con 30 mgr de rOspA, sin adyuvante. Actualmente está siendo revisada por la FDA (Tabla 2).

Tabla 2. Vacunas actuales contra la enfermedad de Lyme

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis), vía	Conservación
LYMERix [®] (Glaxo Smith-Kline)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg de proteína de superficie A recombinante (rOspA) • Otros componentes: hidróxido de aluminio (0,5 mg), 10 mM de buffer fosfato y 2,5 mg de 2-fenoxietanol como agente bacteriostático 	Líquida (0,5 mL) Intramuscular	+ 2°C / + 8°C No congelar
ImuLyme [®] (Aventis Pasteur MSD)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg de proteína de superficie A recombinante (rOspA) 	Líquida (0,5 mL) Intramuscular	+ 2°C / + 8°C No congelar

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Esta vacuna ha demostrado ser segura y efectiva, pero su eficiencia no ha sido bien establecida. En un estudio multicéntrico realizado por Steere et al, con la vacuna LYMERix en 10.936 sujetos con edades comprendidas entre los 15 y 70 años, se demostró que tras dos dosis se obtenía una eficacia del 49% para prevenir la enfermedad sintomática, y del 79% tras la administración de tres dosis. Para la prevención de la infección asintomática (demostrada serológicamente) la eficacia fue del 83% con la administración de dos dosis de vacuna y del 100% después de tres dosis. En otro estudio similar, pero con la otra vacuna en revisión por la FDA (ImuLyme), con 10.305 sujetos, se observó una eficacia del 68% tras dos dosis, y del 92% en los 3745 sujetos que recibieron las tres dosis.

Los análisis que correlacionan los títulos de anticuerpos con el riesgo para desarrollar enfermedad de Lyme concluyeron que se precisa un título mayor de 1400 unidades ELISA/mL (U. EL/mL) para obtener protección contra la enfermedad. El estudio de Steere et al observó que en el mes 2 (1 mes después de la segunda inyección) la media geométrica de anticuerpos (GMT) IgG anti-OspA fue de 1227 U. EL/mL; en el mes 13 (1 mes después de la tercera inyección) la GMT IgG anti-OspA fue de 8.217 U. EL/mL, pero en el mes 20, aunque seguían siendo protectores, la GMT fue sólo de 1.991 U. EL/mL. Estos resultados muestran que el título de anticuerpos de-

cae con prontitud, pudiendo ser necesarias nuevas dosis (booster) para la adecuada protección. Sin embargo son necesarios más datos antes de que puedan ser realizadas recomendaciones para la revacunación.

En el estudio norteamericano realizado en niños, se obtuvieron resultados mejores que los observados en adultos, con una GMT de 29.650 U. EL/mL al mes 13. En el mes 2, el 89% de los niños tenían títulos protectores (>1400 U. EL/mL), por lo que podría llegar a plantearse la necesidad de únicamente 2 dosis en edad pediátrica. De todos modos, el 100% de los niños que recibieron 3 dosis alcanzaron anticuerpos protectores. Por otro lado, en los dos estudios europeos, se observaron títulos de U. EL/mL mayores con la administración de 30 mgr. que con 15 mgr., pero siempre protectores.

Se han observado diferencias antigénicas en la proteína OspA entre las distintas cepas de *B. burgdorferi*. En EE.UU., las cepas suelen ser mucho más homogéneas en este sentido, sugiriendo que una única variedad antigénica de OspA sería suficiente para la vacunación en este país. Sin embargo, la diversidad de OspA entre los aislamientos en Europa es grande.

Recomendaciones

Las recomendaciones actuales de inmunización con la vacuna LYMERix, según el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC, realizadas en 1999, son las siguientes:

1. La vacuna **debería ser considerada** sólo en aquellas personas con edades comprendidas entre 15 y 70 años, en las siguientes circunstancias:
 - Que residen, trabajan o descansan en áreas de riesgo endémico moderado-alto y cuyas actividades provocan una exposición frecuente o prolongada a garrapatas.
 - Que viajan a zonas endémicas de moderado-alto riesgo en la época de máxima incidencia de transmisión de enfermedad de Lyme y cuyas actividades provocan una exposición frecuente o prolongada a garrapatas.
2. La vacuna **podría ser considerada** sólo en aquellas personas con edades comprendidas entre 15 y 70 años, en las siguientes circunstancias:
 - Que residen, trabajan o descansan en áreas endémicas de moderado-alto riesgo, cuyas actividades provocan una exposición a garrapatas, pero no resulta frecuente ni prolongada.

Algunos autores han realizado análisis de costo-efectividad mediante modelos matemáticos, observando que la vacuna puede ser económicamente atractiva en personas que viven o van a viajar a zonas endémicas con una tasa de infección de al menos el 1%.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

Se recomienda la administración de tres dosis de 0,5 ml (30 µg) de vacuna rOspA, vía intramuscular (deltoides), a los 0, 1 y 12 meses, intentando que la 2.^a y la 3.^a dosis se administren varias semanas antes del inicio de la época de máxima transmisión del microorganismo, que normalmente comienza en abril. Se han descrito pautas aceleradas, con administración de 3 dosis a los 0, 1 y 2 meses, con niveles de seroprotección muy aceptables, observándose niveles de anticuerpos protectores en el 90% tras las 3 dosis.

Reacciones adversas

La vacuna es generalmente bien tolerada, siendo excepcionales las reacciones graves. Los efectos adversos más frecuentes son el dolor (24%) y el enrojecimiento e hinchazón (2%) en el lugar de la inyección. Otros síntomas como fiebre, escalofríos y mialgias ocurren en menos del 3% de los casos. Las manifestaciones aparecen en los 2-5 días siguientes de la aplicación de la vacuna. No se han descrito reacciones de hipersensibilidad. No hay evidencia de que la vacunación exacerbara la artritis o los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Lyme tardía, y tampoco se ha demostrado que las produjera en pacientes con o sin historia previa de enfermedad de Lyme. En los estudios realizados en niños, se observó una incidencia de reacciones locales y síntomas generales, la mayoría de leves a moderadas, similares a los estudios en adultos.

Precauciones y contraindicaciones

- Pacientes con infección activa.
- No deberían vacunarse aquellos que tienen formas crónicas de la enfermedad (artritis, secuelas neurológicas o cardíacas) resistentes al tratamiento, aunque no parece que se produzca exacerbación de la enfermedad tras la vacunación.
- Actualmente, aunque hay estudios realizados con la vacuna LYMErix que ofrecen datos positivos a cerca de la inmunogenicidad y seguridad en niños, no se recomienda su uso en menores de 15 años, al no haber sido aún aprobada por la FDA ni haberse establecido las indicaciones para su uso en ese grupo de edad.

Interacciones y compatibilidades

La seguridad y eficacia de la administración simultánea de esta vacuna con otras no ha sido bien establecida.

Actuación en casos especiales

Vacunación de contactos: No ha sido estudiada.

Inmunoprofilaxis pasiva: No existe en la actualidad para esta enfermedad.

Quimioprofilaxis: El uso rutinario de agentes antimicrobianos para prevenir la enfermedad de Lyme después de una picadura de garrapata, incluso en áreas de alta endemicidad, no se recomienda. La mayoría de las garrapatas (70%-80%), incluso en esas áreas de alta endemicidad, no están infectadas por *Borrelia burgdorferi* y el riesgo de infección después de una picadura en un área endémica se estima solamente en un 1,4%. Además, casi todas las personas que llegan a ser infectadas desarrollarán eritema migratorio que es fácilmente reconocido y diagnosticado precozmente.

Otras consideraciones prácticas

La decisión sobre el uso de esta vacuna debería estar basada en la valoración del riesgo de contacto con garrapatas, tanto por la actividad profesional, aficiones o conductas en áreas endémicas. La vacunación debe ir unida a medidas preventivas que vayan encaminadas a reducir el riesgo de picaduras por garrapatas, como el uso de ropa protectora, repelentes y acaricidas. También es sumamente importante el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad.

Queda por concretar el uso de esta vacuna en niños menores de 15 años, sus dosis e intervalos. Por otro lado, debe plantearse la verdadera necesidad de esta vacuna en Europa, así como la elaboración de una vacuna con diferentes Osp para su uso.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. «Prevention of Lyme disease». *Pediatrics* 2000; 105:142-147.
- BERAN J, DE CLERCQ N, DIEUSSAERT I, VAN HOECKE C. «Reactogenicity and immunogenicity of a Lyme disease vaccine in children 2-5 years old.» *Clin Infect Dis* 2000; 31:1504-1507.
- CDC. «Lyme disease - United States, 1999». *MMWR* 2001; 50 (10):181-185.
- FEDER HM, BERAN J, VAN HOECKE C, ABRAHAM B, DE CLERCQ N, BUSCARINO C, et al. «Immunogenicity of a recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A vaccine against Lyme disease in children». *J Pediatr* 1999; 135:575-579.
- GOMES-SOLECKI MJ, WORMSER GP, SCHRIEFER M, NEUMAN G, HANNAFEY L, GLASS JD, DATTWYLER RJ. «Recombinant assay for serodiagnosis of Lyme disease regardless of OspA vaccination status». *J Clin Microbiol* 2002; 40:193-197.
- Grupo de Trabajo de Borreliosis de Lyme, GUERRERO ESPEJO A. «Borreliosis de Lyme: criterios diagnósticos». *Med Clin (Barc)* 1995; 195:3.
- GUERRERO A. «Borreliosis de Lyme en España». *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 244-246.

- HANSON MS, EDELMAN R. «Progress and controversy surrounding vaccines against Lyme disease (Review)». *Expert Rev. Vaccines* 2003; 2: 683-703
- HAYES EB, PIESMAN J. «How can we prevent Lyme disease?». *N Engl J Med* 2003; 348: 2424-2430.
<http://www.infectiousdiseasenews.com/199808/frameset.asp?article=lyme2.asp>
- ORLOSKI KA, HAYES EB, CAMPBELL GL, DENNIS DT. «Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-1998». *MMWR CDC Surveill Summ* 2000; 49 (SS-3):1-11.
- SCHOEN RT, SIKAND VK, CALDWELL MC, VAN HOECKE C, GILLET M, BUSCARINO C, et al. «Safety and immunogenicity profile of a recombinant outer-surface protein A Lyme disease vaccine: clinical trial of a 3-dose schedule at 0, 1, and 2 months». *Clin Therap* 2000; 22:315-325.
- SHADICK NA, LIANG MH, PHILLIPS CB, FOSSEL K, KUNTZ KM. «The cost-effectiveness of vaccinating against Lyme disease». *Arch Intern Med* 2001; 161:554-561.
- SIGAL LH, ZAHRADNIK JM, LAVIN P, PATELLA SJ, BRYANT G, HASELBY R, et al. «A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium». *N Engl J Med* 1998; 339:216-222.
- SIKAND VK, HALSEY N, KRAUSE PJ, SOOD SK, GELLER R, VAN HOECKE C, et al. «Safety and immunogenicity of a recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A vaccine against Lyme disease in healthy children and adolescent: a randomized controlled trial». *Pediatrics* 2001; 108:123-128.
- STEERE AC, SIKAND VK, MEURICE F, PARENTI DL, FIKRIG E, SCHOEN RT, et al. «Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group». *N Engl J Med* 1998; 339:209-215.
- STEERE AC. «Lyme disease». *N Engl J Med* 2001; 345:115-125.

Recursos en Internet

- http://www.who.int/health_topics/lyme_disease/es/index.html
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/index.htm>
<http://www.aldf.com>
<http://www.lyme.org/index.html>
<http://www.lymenet.org>
<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/00pdf/acs26-3-4-5.pdf>
<http://www.partnersforimmunization.org/lyme.html>

Preguntas

¿Se puede utilizar en la actualidad la vacuna contra la enfermedad de Lyme en niños?

- a) Aunque hay estudios en niños que avalan su eficacia y seguridad, aún no está aprobado su uso por la FDA en menores de 15 años.
- b) También queda por establecer las indicaciones, las dosis y los intervalos más adecuados en este grupo de edad.

¿Estaría indicada la vacunación contra la enfermedad de Lyme en España?

a) Actualmente, esta vacuna no está incluida en ningún calendario vacunal sistemático internacional, ni siquiera en zonas de alta endemicidad como ocurre en algunos estados de EE.UU. Además, España se encuentra en una zona de baja endemicidad de enfermedad de Lyme. Solamente en algunas regiones del norte (Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco y Castilla-León) presentan cierta endemicidad, por lo que podría valorarse la vacunación en personas de riesgo mayores de entre 15 y 70 años, siguiendo las recomendaciones de los CDC de Atlanta.

b) A día de hoy, las vacunas actuales contra la enfermedad de Lyme no pueden conseguirse en España.

c) Por otro lado, parece seguro que la gran heterogeneidad de la proteína de superficie OspA observada en Europa hará que deba estudiarse la efectividad real de la vacuna comercializada en EE.UU. en Europa antes de su introducción.

¿Está indicada la administración de la vacuna tras una picadura de garrapata?

a) Ni en zonas de alta endemicidad está recomendada, debido al bajo riesgo de transmisión real de la enfermedad tras la picadura de garrapata (1,4%).

b) Habitualmente sólo se realizarán los esfuerzos necesarios destinados hacia el diagnóstico precoz de la enfermedad en caso de aparición.

c) Y se valorará la vacunación en personas de alto riesgo en áreas de endemicidad elevada.

¿Cuál es la eficacia real de la vacuna Lymerix contra la enfermedad de Lyme?

Entre el amplio grupo etario comprendido entre los 15 a 70 años, tras 3 dosis, Lymerix ha demostrado una eficacia del 79% para la prevención de la enfermedad de Lyme sintomática, y del 100% para las formas asintomáticas.

Fiebre amarilla

Francisco Calbo Torrecillas

Microorganismo causal

Es un virus de tipo RNA ss (+) de un solo filamento con polaridad positiva, simetría cúbica esférica, con virión cubierto con una envoltura de lípidos con proteínas de superficie que incluyen las glucoproteínas M y la E. El diámetro del virión es de 40 a 50 nm. Queda incluido taxonómicamente en uno de los ocho grupos (*Flavivirus B*) dentro de la familia *Flaviviridae*. Su aislamiento es posible si se obtienen muestras dentro de los primeros diez días de la enfermedad. Las cepas del virus de la fiebre amarilla han sido divididas en tres genotipos; de África del este, del occidente africano y del Nuevo Mundo, lo que concuerda con la hipótesis de que el virus de esta enfermedad fue transportado en viajes marítimos desde África a América. Max Theiler (1899-1972) fue quien desarrolló a partir de este agente en la década de 1930, la cepa vacunal atenuada 17 D y por ello recibió el Premio Nóbel de Medicina en 1951.

Epidemiología

Es una enfermedad viral transmitida a personas susceptibles sin anticuerpos específicos. Tiene dos formas epidemiológicas de presentación a nivel urbano y a nivel rural o selvático. a) en la forma urbana de áreas geográficas endémicas por picadura del artrópodo vector mosquito hembra *Aedes aegypti* u otro género y especie tras alimentarse de los seres humanos en fase virémica y desde esta persona infectada o enferma; y b) en la forma rural y selvática donde suele ser enfermedad enzoótica mantenida entre primates no humanos y desde los que pasa por vectores muy varios, que posteriormente pican al ser humano (mosquitos arbóreos *Haemagogus* o *Sabethes*).

En España donde no hay casos humanos descritos desde hace muchas décadas, sin embargo ha sido descrita por entomólogos la presencia de vectores posibles de la enfermedad, tales como *Aedes aegypti* en ciertas áreas geográficas de la Península. Actualmente no existen casos autóctonos, por lo que España es país libre de fiebre

amarilla, aunque pudiera asistirse a la aparición de casos en personas que retornando a España, presentarían enfermedad contraída con aspecto de fiebre hemorrágica y desde los países endémicos de América del Sur o África Central como enfermedad de tipo importada y de forma esporádica. La enfermedad tuvo que ser contraída en países endémicos y teniendo en cuenta su breve periodo de incubación, se expresarían las manifestaciones clínicas al regreso del viaje, debiendo siempre tener presente ante la sospecha en un no vacunado, esta posibilidad en el diagnóstico diferencial ante fiebre hemorrágica exótica tanto en niños como en adultos.

Las condiciones para una transmisión al niño o adulto a nivel mundial se dan en las zonas tropicales y subtropicales, registrándose casos numéricamente importantes en América Central (Panamá y Trinidad), América del Sur en sus áreas tropicales, así como en África ecuatorial. La OMS estima en doscientos mil casos anuales la frecuencia en el mundo. Es una enfermedad sometida al Reglamento Sanitario Internacional y en el se cifra el periodo de incubación en cinco días.

En África, con la mayoría acumulada de los casos mundiales y con una letalidad del 23%, afecta a niños y jóvenes expuestos a alto riesgo. En América ocurre con mayor frecuencia en jóvenes varones con exposición ocupacional al adentrarse en el bosque y cursa con una letalidad del 65%.

En África, y en su región comprendida entre los paralelos 15° latitud Norte y 10° latitud Sur, afecta a Senegal, Gambia, Guinea Bissau, Guinea, Sierra Leona, Liberia, Costa de Marfil, Malí, Ghana, Togo, Burkina-Faso, Benin, Nigeria, Níger, Camerún, Guinea Ecuatorial, Sto. Tomé y Príncipe, Gabón, Congo, Angola, República Centroafricana, Chad, Sudán, Etiopía, Kenia, Uganda, Ruanda, Burundi, Somalia, República de Tanzania, República Democrática del Congo y Cabo Verde (**Figura 1**).

En la Región Americana afecta a Panamá, Venezuela, Guyana, Surinam, Guyana francesa, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, Brasil, Trinidad y Tobago (**Figura 2**). Los países con mayor incidencia declarada en América han sido Brasil, Perú y Bolivia. En Brasil en 1999, el 44,4% de los casos fueron en niños de 1-15 años y 5,6% en menores de 1 año. En Bolivia para 1999 fueron niños de 7-10 años el 7% y niños de 10-15 años el 11%.

Los casos reportados aumentan en África Occidental y disminuyen en América. Con patología de casos autóctonos en África hay 33 países con fiebre amarilla y en América hay 10 países de América del Sur y una isla del Caribe.

En Europa y Norteamérica los casos comunicados «no son autóctonos» sino «importados». En Alemania el último caso fue en agosto de 1999 en un viajero de 39 años no vacunado, procedente de Costa de Marfil (África) y que falleció. Suiza declaró un caso en 1996 en un viajero de 54 años procedente de Brasil no vacunado y que igualmente falleció. Holanda ha descrito otro caso importado de Surinam (América) en un varón de 32 años no vacunado. En EE.UU. (California) el último caso fue en septiembre de 1999 en un viajero varón de 45 años procedente de



Figura 1. Distribución geográfica de Fiebre Amarilla en África, 2003

Bolívar (Venezuela), no vacunado y que falleció, y el caso anterior en 1996 fue en un viajero de 42 años procedente de Brasil no vacunado y que también falleció.

El niño enfermo es contagioso desde poco antes de iniciar el cuadro febril, hasta el día quinto febril, siendo la sangre muy infectante. No hay transmisión por contacto directo ni por objetos no punzantes.



Figura 2. Distribución geográfica de Fiebre Amarilla en América, 2003

Manifestaciones clínicas

Tras un período de incubación de 3-6 días aparece la infección aguda, de breve duración y gravedad variable. Su aspecto clínico va desde caso subclínico hasta grave enfermedad pansistémica. Cursa con crisis febril de inicio brusco, cefalalgia, fotofo-

bia, lumbalgias, dolor de extremidades, postración, náuseas, vómitos y aparición de un cuadro pseudogripal. A los dos días hay bradicardia con fiebre alta, que se puede acompañar de insuficiencia renal aguda con albuminuria, anuria y corresponde a la viremia de 1-2 días, estando seguida de un periodo de remisión febril de 2-24 horas, siguiéndose posteriormente de una curva febril bifásica, a la fase de intoxicación. Hacia el quinto día de evolución puede observarse notable leucopenia, de nuevo con síntomas febriles y hemorrágicos tipo epistaxis, hemorragias en cavidad bucal, hematemesis y melenas. Puede aparecer ictericia moderada que se va incrementando en días sucesivos, perfilando un cuadro que orienta hacia su etiología, cuando aparece en niños que han retornado días antes de viajes a zonas endémicas. La letalidad puede llegar al 50% con delirio y coma. El diagnóstico diferencial se establece con la leptospirosis, fiebre tifoidea, hepatitis virales y fiebres hemorrágicas. El cuadro suele terminar en insuficiencia hepática aguda y renal.

El Centro Referencia de la OMS en los EE.UU. está en la Sección de Enfermedades Transmitidas por Vectores de los CDC (P.O. Box 2087, Fort Collins, Colorado 80521) y en el International Reserch Unit (60 College St; New Haven, Connecticut, 06510). En ambos centros se efectúan pruebas de diagnóstico especiales, aceptan aislamientos de arbovirus para su identificación, ofrecen información y ayuda técnica.

Ante la sospecha clínica se debe efectuar el ingreso urgente en una Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI) y notificarse urgentemente a la Autoridad Sanitaria del municipio, provincia y Comunidad, a los efectos de notificación al Ministerio de Sanidad para cumplir con el Reglamento Sanitario Internacional. Es enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) y Urgente con Datos Epidemiológicos Básicos (DEB).

El diagnóstico definitivo sólo puede efectuarse con el diagnóstico e identificación del virus, pudiendo ser directo o indirecto.

El diagnóstico directo se realiza mediante: 1) aislamiento del virus tras cultivo de sangre o suero hasta el 4.º día febril, o postmortem a partir de biopsia de cuña hepática de autopsia clínica. 2) demostración de antígeno viral en suero, o tejido hepático, mediante técnica de anticuerpos monoclonales por inmunofluorescencia directa (IFD) o por inmunohistoquímica (ICH) o por ELISA antígeno de captura a partir de biopsia hepática (incluso postmortem). 3) detección de RNA viral mediante técnica de RT-PCR a partir de muestra hepática o plasma (sangre con EDTA). Dada la alta letalidad de esta enfermedad, si el paciente fallece debe tomarse con especiales medidas de seguridad en autopsia clínica limitada (de alto riesgo), muestra de cuña hepática, con objeto de llegar al diagnóstico definitivo (sí durante la enfermedad no se alcanzó), para envío de la muestra a Centro de Referencia de Virología.

El diagnóstico indirecto se establece por: a) demostración de un alto título de anticuerpos específicos IgM, mediante captura por ELISA, también títulos altos

de IgM por $FC > 1/32$ o $> 1/320$ por IH o por IFI, ya que son indicativos de infección actual. b) Aumento de título de anticuerpos específicos IgG entre dos muestras de suero tomadas de la fase aguda y de la convaleciente (cuatro veces el título es significativo).

La enfermedad protege, si se sobrevive, durante toda la vida por inmunidad duradera. La inmunidad pasiva transferida de la madre al niño puede durar hasta 6 meses. En zonas endémicas son frecuentes las infecciones leves o inaparentes.

Todas las muestras para el envío al Laboratorio de Referencia deben ser adecuadas y asegurar estrictas Normas de Transporte. Es de aplicación en su caso, el Acuerdo Europeo de Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Carretera (ADR-2003) o el Reglamento sobre Mercancías Peligrosas de la Asociación de Transporte Aéreo Internacional IATA-DGR (44.º edición-2003). Se acondicionará para el transporte de forma que se exijan los tres niveles de contención (ONU) y se especificará en el paquete externo «espécimen diagnóstico embalado con las instrucciones». Todo ello en los recipientes adecuados de bioseguridad, para evitar roturas, siendo estancos y quedando contenidas las muestras dentro de embalaje secundario a prueba de filtraciones y por fuera llevará un paquete externo, que protege al secundario de agresiones externas.

Vacunas contra la fiebre amarilla

La vacuna denominada STAMARIL[®], del laboratorio Aventis-Pasteur, es la vacuna disponible en España. Se trata de una vacuna viva atenuada, exenta de leucosis aviar, termoestable y liofilizada. Se obtiene por cultivo de la cepa 17 D (Fundación Rockefeller), único serotipo antigénico con 204 niveles de pases contabilizados a partir del original aislado, en huevo embrionado de pollo. Los lotes de siembra primario y los lotes de siembra de trabajo han satisfecho los ensayos de viremia (viscerotropismo), poder inmunógeno y neurotropismo (encefalitis e histología) realizados en monos *Macaca cynomolgus* y *M. rhesus* sobre áreas discriminantes y áreas marcadas de su sistema nervioso inoculado intracerebralmente. El virus salvaje vivo ha sido atenuado en sus propiedades neurotrópicas y viscerotrópicas preservando la inmunogenicidad. La vacuna reconstituida inmediatamente ante de su uso es líquido límpido que se aplica en el brazo por vía subcutánea como cepa viva atenuada a mayores de 9 meses de edad que la requiriesen en España, para viajar a países o áreas endémicas.

Cada dosis de vacuna contiene un liofilizado en medio estabilizante de virus vivos atenuados a la concentración de 1000DL-ratón (como mínimo), que se rehidrata con un diluyente especial. La vacuna contiene gelatina como estabilizador. Se presenta en ampollas con vacuna liofilizada, junto a una jeringuilla lista para su empleo que contiene 0,5 mL de diluyente. Debe almacenarse entre + 2°C y +8°C y su validez tras la reconstitución es tan sólo de una hora (Tabla 1).

Tabla 1. Vacuna contra la fiebre amarilla disponible en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación (validez)
STAMARIL® (Aventis-Pasteur)	Suspensión liofilizada de virus vivos atenuados <i>Cepa D-17</i> , que se cultivaron en embriones de pollo, exentos de leucosis aviar. Concentración 1000DL-ratón como mínimo en medio estabilizante.	1 ampolla vacuna liofilizada 1 jeringuilla con diluyente (0,5 mL)	1 dosis = 0,5 mL Conservar +2°C/ +8°C (1 año) Si se rompió cadena frío (+ 20°C a + 25°C) (6 meses)

En zonas endémicas se administra a partir de los 6 meses y en zonas no endémicas a partir de los 9 meses de edad. Brasil la implementa en ciertas áreas dentro del PAI, y solo 9 países de África la aplican de forma habitual en sus Calendarios Vacunales, para menores de 1 año, en los que se alcanzan coberturas declaradas entre 60-80%.

Ante prescripción facultativa la vacuna es facilitada y aplicada por los Servicios de Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo, en cada provincia en la Subdelegación del Gobierno (Dependencia de Sanidad). Algunas CC.AA. tienen conciertos con Centros designados para Vacunación específica, que han requerido acreditación y autorización por el Ministerio de Sanidad en base a las exigencias estrictas de manipulación, transporte, almacenamiento y administración de la vacuna.

La vacunación se asienta en el Certificado Internacional de Vacunación. Es esta, documentación administrativa, que junto al pasaporte y en su caso visado exigirán determinados países del mundo a la entrada por sus fronteras. Este listado de países es actualizado periódicamente, publicado y conocido por las Administraciones Sanitarias y también por los Agentes de Viajes. Toda persona que desee obtener información sobre estos Centros, se dirigirá directamente a su Administración Sanitaria.

Existen otras vacunas que no están disponibles en España y que la OMS en enero de 2002 ha autorizado a algunos productores de vacunas y cuya relación es la siguiente: 1) Aventis-Pasteur (Lyon-Francia); 2) Bio Manguinhos (Rio Janeiro-Brasil); 3) Institut Pasteur (Dakar-Senegal); y 4) Celltech Group plc (antes Medeva-Reino Unido)

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La inmunidad protectora es superior al 95% a los 10 días. La inmunogenicidad, como ocurre en casi todos los preparados vacunales de virus vivos atenuados, es excelente, dando títulos de anticuerpos protectores con una sola dosis, que se mantienen hasta 35 años o incluso toda la vida, pero «a efectos de Certificado Internacional

está fijada la validez de la vacuna en 10 años», por ello la revacunación lo será cada diez años, si se precisa, debiendo cada vacunación quedar asentada en el Certificado Internacional de Vacunación.

Un vacunado queda inmunizado eficazmente desde el día 10 posterior a las dosis de primovacunación, e inmediatamente tras una dosis de revacunación, fechas que hay que tener en cuenta respecto de viajes a países que exigen en su entrada por fronteras, pasaporte y este Certificado Internacional de Vacunación.

Recomendaciones

1) Niños o adultos que viajen o vayan a vivir en áreas endémicas. Debe programarse la vacunación con antelación a la salida. Es posible que las Autoridades Sanitarias de ciertos países receptores exijan el Certificado Internacional de Vacunación válido, si se procede de áreas endémicas. Estos países están listados en la publicación de la OMS, revisada anualmente, International Travel and Health. La información sobre viajes Internacionales vía Internet puede obtenerse por acceso a los CDC y a la OMS a través de las direcciones URL: <http://www.cdc.gov/travel>, <http://www.who.int/ith/>.

2) Contactos estrechos de un caso de fiebre amarilla, procedentes en el mismo viaje de retorno con él y no previamente vacunados.

3) El resurgir en los últimos 20 años de la enfermedad en países del África occidental ha sido motivo de preocupación por la OMS y se ha incluido como vacuna sistemática en las poblaciones infantiles de los países de alto riesgo, ayudándose de campañas de «catch-up». La OMS y la UNICEF ponen en marcha un programa estratégico de 5 años para la lucha contra la fiebre amarilla con la creación de vacunas de reserva de urgencia y una previsión detallada de necesidades para niños mayores de 9 meses de edad en los países de alto riesgo. Igualmente, se vigilarán las reacciones adversas postvacunales.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

No esta introducida en el calendario sistemático de vacunaciones en España, pues sus indicaciones están limitadas a la inmunización inexcusable de todos los individuos mayores de 9 meses (salvo contraindicaciones) que viajen internacionalmente a zonas endémicas. La vacunación debe practicarse con una antelación mínima de diez días (para primovacunación), al de su llegada a un área geográfica endémica y siempre debe consultarse previamente a Sanidad Exterior o Centro Autorizado.

Tras la reconstitución del liofilizado, la preparación debe ser utilizada para aplicar por vía subcutánea inmediatamente y si se va a diferir, mantener entre +2°C y +8°C y en oscuridad, máximo una hora, aplicándose la dosis de 0,5 mL para toda edad a partir de 9 meses (Tabla 2).

Tabla 2. Pautas de vacunación contra la fiebre amarilla

Vacuna (Laboratorio)	Edad de administración (vía)	N.º Dosis/Intervalo	Dosis de refuerzo
STAMARIL®, (Aventis-Pasteur)	> 9 meses edad (Vía subcutánea)	1 dosis	Cada 10 años

Hay que registrar el dato en el modelo oficial de la OMS, Certificado Internacional de Vacunación o Revacunación, haciendo constar el Centro de Vacunación, justificar la filiación del vacunado, fecha de nacimiento, sexo, registro de la firma del padre o tutor del niño vacunado, fecha de vacunación, firma del facultativo vacunador (el sello oficial no es suficiente), fabricante de la vacuna, número de lote, y el sello oficial del Centro de Vacunación. Toda corrección, tachadura o la omisión de algún dato puede afectar a su validez. Los «gastos de certificación» por la mera aplicación y en concepto de «Tasas por Servicios Sanitarios» (año 2003) son de 15,64 euros para la Hacienda Pública contra recibo de liquidación. Se paga al aplicar la vacuna de fiebre amarilla, de forma similar a la de otras vacunas para viajes internacionales.

Para eliminar como residuos los restos vacunales en los viales utilizados, deben inactivarse antes de su eliminación, entregándolos al Gestor de Residuos oficialmente autorizado.

Reacciones adversas

En general son muy leves y menos del 5% de los vacunados pueden presentar cefaleas, mialgias o febrícula entre los días 5 y 12 tras la vacunación. Las reacciones generales con hipersensibilidad inmediata traducidas por rash, urticaria, asma bronquial, ocurren en 1 caso / 250.000 personas con historia previa de alergia al huevo o a otros componentes de la vacuna (gelatina). La viremia por la cepa vacunal está presente entre sanos después de la primovacunación, para ir desapareciendo entorno a una semana postvacunal.

Se han descrito de forma esporádica dos cuadros clínicos como reacciones adversas graves que son: la enfermedad neurotrópica asociada a vacuna (ENA-VFA) y la enfermedad viscerotrópica asociada a vacuna (EVA-VFA).

La **enfermedad neurotrópica asociada a vacuna (ENA-VFA)** corresponde a la antes denominada encefalitis postvacunal, mayoritariamente descrita en niños de corta edad. En la actualidad se han descrito 27 casos en la literatura mundial desde 1945. De ellos 16 corresponden a niños menores de 9 meses edad. En algunos de ellos fallecidos en EE.UU. se obtuvo la cepa vacunal 17 D- 204 a partir del LCR y cerebro. El último caso descrito ha sido en Tailandia en 2002, en un varón de 53 años que luego

se supo que el día de la vacunación era HIV positivo pero su estado era desconocido en el momento vacunal. Los casos de EE.UU. han sido 7 y han iniciado su enfermedad neurológica entre los días 4 y 23 tras la vacunación primaria. La frecuencia de esta reacción adversa en EE.UU., conocida en inglés como YEL-AND (Yellow fever vaccine-associated neurotropic disease), está cifrada en 1 caso / 8.000.000 de personas vacunadas

La segunda forma grave de reacción adversa postvacunal es la **enfermedad viscerotrópica asociada a vacuna (EVA-VFA)**, de la que existen recogidos en el mundo 12 casos y de ellos 6 en los EE.UU. Ocasionan desde disfunciones orgánicas de variado patrón, hasta fallo multiorgánico con muerte, debido al potencial viscerotropismo de la cepa vacunal. Han sido llevados a cabo estudios de seguridad e inmunogenicidad, sobre 1.440 sanos voluntarios, con dos cepas vacunales (ARILVAX en el Reino Unido de los laboratorios Evans y con YF-VAX en EE.UU. de laboratorios Aventis), ambas derivadas de la cepa vacunal 17 D-204, y en ellos se han registrado un 3% de leves reacciones post-vacunales con elevaciones de GPT/ GOT antes del décimo día postvacunal y que remitían a cifras normales antes del día 30 postvacunación. Ninguna enfermedad neurotrópica ni viscerotrópica asociadas a las vacunas fue descrita.

En EE.UU. entre 1996 y 1998 la enfermedad fue comunicada en 4 personas mayores de 62 años de edad entre los días segundo y tercero postvacunales con la cepa 17 D-204 que requirieron ingreso en UVI y de las que tres fallecieron. El cuadro clínico fue de fiebre, hipotensión, fallo respiratorio, aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, linfopenia, plaquetopenia y fallo renal. Hubo aislamiento de la cepa vacunal 17D-204 obtenida a partir de sangre, LCR y biopsia hepática. Para la población civil de EE.UU. en la que se aplicaron 1,5 millones de dosis vacunales a partir de cepa 17 D-204 entre 1990 y 1998, estos cuatro casos descritos representan una incidencia de 1 caso / 400.000 dosis o lo que es lo mismo 2,5 / 1.000.000 de dosis. La población militar vacunal no ha sido considerada para obtener estas tasas de incidencia.

En Australia en 2001 se diagnosticó esta enfermedad viscerotrópica en una persona de 56 años, vacunada días antes con cepa 17 D-204 y diagnosticada por microscopía electrónica a partir de biopsia hepática. En Brasil han sido registrados dos casos uno en 1999 en niño de 5 años y otro en 2000 en una persona de 22 años, ambos vacunados con preparado vacunal de distinta cepa a la anteriormente comentada para EE.UU. y Australia, pues era la cepa vacunal 17 DD. Ambos casos fueron confirmados por inmunohistoquímica para el antígeno vacunal a partir de biopsia hepática. En Brasil se ha declarado una incidencia de enfermedad viscerotrópica de 0,09 / 1.000.000 dosis distribuidas. En el resto del mundo se han descrito otros tres casos de enfermedad viscerotrópicas en personas con edades de 40, 50 y 71 años.

Actualmente se desconoce si factores genéticos, adquiridos del receptor o condiciones clínicas preexistentes en el vacunado, juegan un papel desencadenante y por ello se han puesto en marcha estudios para su definición. Es por ello que solo debe

administrarse la vacuna de fiebre amarilla en personas que se vayan a exponer a alto riesgo y en todo caso se debe controlar cualquier reacción adversa postvacunal en los 30 primeros días, especialmente en las edades extremas de la vida (niños menores de 9 meses y adultos mayores de 65 años).

Precauciones y contraindicaciones

La vacunación está contraindicada en:

- Personas afectas de inmunodeficiencias primarias, secundarias (leucosis, linfomas y SIDA) o en tratamiento de larga duración con corticoides, antineoplásicos o radioterapia (pudiera aplicarse en personas afectas de infección por el HIV asintomáticas, solo si el riesgo es insalvable, aunque en ellas se espera una escasa respuesta inmune, y se advertirá del riesgo existente en las zonas de alta endemia, aconsejando métodos antimosquitos, aunque lo ideal sería Certificación Médica justificativa de la causa de exención vacunal). Los familiares del paciente HIV (+) sí se pueden vacunar.
- Gestantes, en las que vaya a existir viaje inminente e imposible de diferir en el tiempo a áreas endémicas, o ser contacto próximo y no vacunado de caso confirmado y siempre con justificación epidemiológica. Hay descripciones de menor respuesta inmunológica durante el embarazo y por ello debiera expedirse certificación médica justificativa de la causa de exención vacunal. En caso de vacunar debe monitorizarse la posibilidad de alguna reacción adversa en el futuro recién nacido vigilando malformaciones congénitas. En la literatura existen dos estudios que han valorado la tasa de infección fetal al vacunar a 81 madres durante el embarazo y se ha podido constatar que no ha existido malformación congénita en ninguno de los 81 recién nacidos. La existencia de aborto espontáneo ha sido estudiado en otro estudio sobre esta vacuna y gestantes, obteniendo un riesgo relativo (RR) de 2,5 respecto a mujeres no embarazadas, sin significación estadística.
- Hipersensibilidad con anafilaxia confirmada a proteínas de huevo u otro componente del preparado. Debiera expedirse certificación médica justificativa de la causa de exención vacunal. Si se toleran huevos en la comida u ovoproductos de forma habitual, se puede vacunar o valorar en especialidad de alergia.
- Niños con edad inferior a los 9 meses, (ante inminente viaje a área de alta endemicidad y con imposibilidad de mantener protección cierta frente a picadura de mosquito), aunque podría aplicarse a niños de 6-9 meses, pero nunca a menores de 6 meses de edad, pues se ha descrito mayor susceptibilidad a encefalitis (enfermedad neurotrópica asociada).
- Quienes hayan recibido la vacuna en los diez años anteriores, pues la duración de los títulos protectores eficaces alcanza hasta 10 años de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (aunque se ha descrito protección serológica hasta un periodo de 35 años en personas sanas e incluso de por vida).

- Durante los 15 días siguientes, a la interrupción de una corticoterapia por vía sistémica.
- Cuadro febril agudo intercurrente.

Se debe especificar como aclaración: a) que se tiene que certificar en documento oficial la existencia de contraindicaciones en un paciente viajero concreto, a área geográfica endémica, en la que se exija la certificación, en texto inglés o francés, explicando la razón clínica de la exención, debiendo quedar visado en algunos de los Centros Oficiales de Vacunación antiamarílica; b) la cloroquina no impide la buena eficacia vacunal (pues aunque inhibe «*in vitro*» al virus de fiebre amarilla, no tiene efecto negativo «*in vivo*» en la respuesta serológica).

Interacciones y compatibilidades

Puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas de virus atenuados vivos, en aplicación sobre sitios distintos, pero debe respetarse un intervalo de 4 semanas si no hubo vacunación simultánea. Puede ser aplicada el mismo día que las vacunas contra el sarampión, viruela, tuberculosis, hepatitis A y B, y las vacunas Typhim Vi y Menomune. La vacunación simultánea con inyectable de antitíficoparatífica está contraindicada, debiendo distanciarse 3 semanas entre amarílica y ésta.

La administración de sangre, inmunoglobulinas o derivados sanguíneos, no interfiere con la respuesta inmunitaria (pues no suelen tener anticuerpos antiamarílicos los donantes en nuestro medio), pero se recomienda un intervalo de 8 semanas tras la administración de hemoderivados y la vacunación.

Actuación en casos especiales

Situaciones de riesgo

En caso de brote epidémico, iniciar la vacunación con los más expuestos, al tiempo que se inician actividades medioambientales de desinsectación y aplicación de larvicidas.

Al personal de laboratorio que pudiera estar expuesto a cepas salvajes o vacunas, les será aplicada la vacuna al menos diez días antes de iniciar su actividad.

Vacunación de contactos

1) Debe procederse a su inmunización inmediata e investigar todo posible contacto. 2) Se efectuará cuarentena de animales primates en el entorno, y serología si el paciente tiene antecedentes epidemiológicos de su manejo o contacto. Debe asimismo aplicarse estrictamente el Reglamento Sanitario Internacional que efectuará la Autoridad Sanitaria.

Inmunoprofilaxis pasiva

No están disponibles preparados específicos. Los anticuerpos específicos IgG anti fiebre amarilla, presentes en gestantes antes vacunadas, pueden ser transferidos por vía transplacentaria de la madre a su hijo, con una protección de 6 -9 meses tras el nacimiento.

Quimioprofilaxis

No disponible.

Otras consideraciones prácticas

No hay casos autóctonos en España.

Ante viajes desde España a zonas endémicas o de alto riesgo, hay que conectar con Sanidad Exterior 6-8 semanas como mínimo antes de partir, con tiempo previo al viaje internacional y debe informarse sobre condiciones sanitarias y enfermedades prevalentes en el país de destino, valorar los riesgos de contraer una enfermedad que dependen de edad, sexo, estado vacunal, salud actual, itinerario, duración, tipo de viaje y actividades previstas.

La vacunación es la medida de prevención más importante, pero hay que adoptar otras de protección contra los mosquitos, mediante disminución de las oportunidades de ser picado durante el día y asegurándose de que hay mosquiteros o los lugares están cerrados y climatizados; así mismo se llevarán vestidos de mangas largas, pantalón largo de color claro y se utilizará repelente sobre la piel expuesta. En adultos con el repelente DEET que dura hasta 8 horas. Nuevos productos microencapsulados al 33% también protegen durante 8 horas. En niños excepcionalmente se han descrito crisis epilépticas como intoxicación por este tipo de productos, por ello se aplicará en niños a concentraciones bajas o menores al 10% sobre superficies expuestas y se lavará la piel al entrar en el interior del edificio. No aplicar en las manos que puedan contactar el ojo o la boca y no aplicar sobre heridas ni piel irritada. Nunca aplicar en niños menores de 2 años.

Es de importancia vital para, los viajeros adultos e hijos mayores de 9 meses de edad, así como para los trabajadores con destino a áreas endémicas, y se debe verificar clínicamente el estado vacunal antes del viaje a la zona endémica específica.

Para la entrada en Arabia Saudita, con motivo de la peregrinación a la Meca se han promulgado Disposiciones Sanitarias (2003) para la fiebre amarilla, meningitis meningocócica, vigilancia epidemiológica y alimentos. Las Autoridades de ese Estado, exigen entre otras condiciones sanitarias para la entrada, el que todos los viaje-

ros provenientes de alguno de los países listados por la OMS como infectados de fiebre amarilla, deben presentar un Certificado Internacional de Vacunación Antiamebólica válido y conforme al Reglamento Sanitario Internacional a su llegada. En ausencia de tal Certificado, el niño o adulto viajero será vacunado a la llegada y vigilado durante seis meses desde el día siguiente a la vacunación o a la última fecha de posible exposición (en función de cual es anterior). Todo ello conforme al artículo 84 de la parte VIII del Reglamento Sanitario Internacional (1969), Tercera edición anotada. Un nuevo Reglamento Internacional está siendo analizado y probablemente sería aplicado por la OMS en 2004.

En caso de lactancia materna, sí se puede administrar a la madre la vacuna.

Con motivo de la atención a un paciente con sospecha de fiebre hemorrágica por fiebre amarilla, se debe efectuar ingreso urgente en el hospital (UVI), con aislamiento asistencial al que se aplicarán «precauciones standard» por su fase virémica (sangre y líquidos corporales), notificación a la Autoridad Sanitaria de la ciudad y actuación inmediata con especial dedicación a viajeros en caso grupal, detallando las áreas de procedencia y los vuelos o medios de transporte y fechas que utilizó el paciente y su grupo.

Garantizar en los cinco primeros días de enfermedad la ausencia de contacto con mosquitos.

Desinsectación del entorno con mezcla de butóxido de piperonilo, pelitre y carboximide en aerosol, aunque pudieran utilizarse otros productos.

Debe pensarse en su posibilidad diagnóstica en casos de niños con clínica compatible, y procedentes de países con áreas endémicas de fiebre amarilla.

Bibliografía

- ACIP-CDC. «General Recommendations on Immunization. ACIP/CDC». MMWR 1994; 43; (RR-1).
- CDC Health Information for the International Travel 2002 U:S. DHHS-PHS, 2002.
- CDC. «Yellow Fever vaccine: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». MMRW 1990; 39 (RR-6); 1-6.
- CDC. «Adverse events associated with 17-D derived yellow fever vaccination-U.S. 2001-2002». MMRW 2002; 51 (44): 989-993.
- CDC. «Yellow Fever Vaccine. Recommendations of the ACIP». MMRW 2002; 51 (RR-17).
- KOLLARISTH H. et al. J. Infect Dis. 1997; 175: 871-875.
- MONATH TP. «Yellow fever: an update». Lancet Infect Dis 2001; 1: 11-20.
- MONATH TP, CETRON MS. «Prevention of yellow fever in persons travelling to the tropics». Clin Infect Dis 2002; 34: 1369-1378.
- ROBERTSON S.E. «Yellow Fever: A decade of reemergence». JAMA 1996; 276: 1157-1162.
- WHO. International travel and health 2002 (Vaccination Requirements and Health Advice). Geneve, 2002.
- WHO. «Yellow Fever Vaccination Centers». WER.2002; 77: 61.

WHO. «Vaccines and biologicals. Recom. from the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)». WER. 2002; 77: 305.

WHO. «Vaccines and biologicals». WER. 2002; 77: 310.

WHO. «Yellow fever vaccine. WHO position paper». WER 2003; 78; 349-360.

Recursos en Internet

http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/Yellow_fever.shtml

http://www.who.int/ith/chapter05_10.html#yellowfever

<http://www.who.int/vaccines/en/yellowfever.shtml>

<http://www.who.int/inf-fs/en/fact100.html>

http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-e/mod8_e.pdf

<http://www.cdc.gov/travel/diseases/yellowfever.htm>

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5117.pdf>

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5144.pdf>

<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/famarilla.htm>

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/yellowfever/index.htm>

<http://www.who.int/csr/resources/publications/yellowfev/whoepigen9809.pdf>

http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/2003_09_%2010_dc.pdf

<http://www.medstudents.com.br/dip/dip2.htm>

<http://www.who.int/vaccines/en/yellowfever.shtml>

Preguntas

La fiebre amarilla es enfermedad infecciosa inmunoprevenible, frente a la que existe vacuna efectiva y eficiente. ¿Actualmente sigue siendo válida la fabricación de la vacuna derivada del virus descrito sobre 1930, sin haber sufrido notables variaciones antigénicas?

Cierto, la vacuna actual deriva de cepa vacunal atenuada y viva 17 D, y es que la comunidad antigénica, es coincidente de la antigua cepa con la de los virus salvajes actuales. La vacuna actual es una vacuna de cepa muy purificada (17D-204 ó 17DD según países fabricante) pero derivada de la descrita hace muchos años. Es expresión del mantenimiento en el tiempo de una estabilidad antigénica característica.

Si hay que efectuar un viaje a zona endémica de fiebre amarilla donde se va a residir durante años, ¿qué tiempo se considera mínimo para que la vacuna induzca anticuerpos protectores antes de la llega a tal área?

Si se trata de una vacunación por «primera vez», se considera que después del 10.º día tras la vacunación, hay títulos de anticuerpos protectores suficientes en el niño adulto inmunocompetente. Si se trata de «recuerdo vacunal» antes de haber pasado 10 años de la 1.ª dosis, se queda protegido desde el mismo día de la aplicación vacunal.

La vacuna contra la fiebre amarilla, que nos ha sido indicada por el Pediatra y por el Médico de Atención Primaria a los miembros de la familia por desplazarnos a vivir a área geográfica endémica ¿se nos puede aplicar en nuestro correspondiente Centro de Salud?

Respuesta negativa. No, ya que sólo puede ser aplicada por aquellos Servicios Autorizados por el Ministerio de Sanidad para el territorio de España, donde les expedirán tras la vacunación, el documento Certificado Internacional de Vacunación que le exigirán con los pasaportes en la frontera de entrada por la Autoridad del país de destino endémico.

La vacunación contra la fiebre amarilla en el niño inmunocompetente mayor de 9 meses de edad que la precisa ¿ da reacciones adversas?

En general son muy leves y en menos del 5% de los vacunados se suelen presentar manifestaciones sistémicas leves entre los días 5 y 12 postvacunales sin traducción clínica alguna.

Sin embargo debe conocer que se han descrito de forma excepcional y esporádica reacciones graves en niños como son la a) llamada «enfermedad neurotrópica asociada a vacuna» (ENA-VFA), y que suelen coincidir en los casos descritos con factores como, edad de aplicación en menores de 9 meses de edad del niño y en ocasiones inmunocomprometido, ocurriendo entre los días 4 y 25 postvacunación primaria como de cuadro de encefalitis postvacunal, b) rara vez se ha descrito como fue en Brasil, un niño de 5 años que presentó enfermedad viscerotrópica asociada a vacuna (EVA-VFA). Podemos hoy aceptar que en términos generales y estando bien indicada, es una vacuna muy segura cuando se necesita y observado las indicaciones precisas fijadas en el prospecto del fabricante.

Fiebre tifoidea

José María Corretger Rauet
Romá Baraibar Castelló

Microorganismo causal

El agente etiológico de la fiebre tifoidea es la *Salmonella enterica* (*S. typhi*), enterobacteriácea que, a diferencia de las restantes especies de *Salmonella*, es un patógeno únicamente humano y capaz de provocar, en personas susceptibles, una grave infección aguda generalizada del sistema retículoendotelial, tejido linfoide intestinal y vesícula biliar. Posee 3 clases de antígenos: O (somático, polisacárido de la pared celular), H (flagelar) y Vi (capsular o de virulencia). Este último es responsable de las formas sistémicas de la infección y prácticamente exclusivo de esta salmonella.

Epidemiología

La transmisión de la fiebre tifoidea se produce habitualmente vía fecal-oral, a través de la ingestión de bebidas o alimentos contaminados por orina o heces de enfermos o portadores de *S. typhi*. Las fuentes comunes de infección son el agua, hielo, los vegetales crudos, ensaladas y mariscos. En general, la enfermedad se desarrolla tras un período de incubación de 8 a 14 días, pero que puede oscilar entre 3 y 60 días.

Cada año ocurren en el mundo más de 30 millones de casos de fiebre tifoidea, que causan más de 600.000 muertes. La inmensa mayoría se producen en áreas endémicas de países de baja renta de Asia, África, Oceanía, América del Sur y Centroamérica, como consecuencia de una deficiente educación en higiene alimentaria. En la edad infantil, se observa una especial prevalencia en la edad escolar (5 a 19 años de edad). En los países industrializados la incidencia es muy baja, por sus adecuadas políticas sanitarias, sobre todo en el tratamiento del agua. Los casos aparecidos en zonas no endémicas suelen ser esporádicos, adquiridos durante viajes a regiones endémicas o epidémicas, especialmente tras exposiciones a medios escasamente controlados (vendedores callejeros, mercados populares, restaurantes caseros, zonas rurales, grupos

familiares); o formando parte de pequeños brotes ocasionales, provocados por la ingestión de productos contaminados o por contactos con portadores crónicos.

Tabla 1. Fiebres tifoidea y paratifoidea. España, 1940-2003.

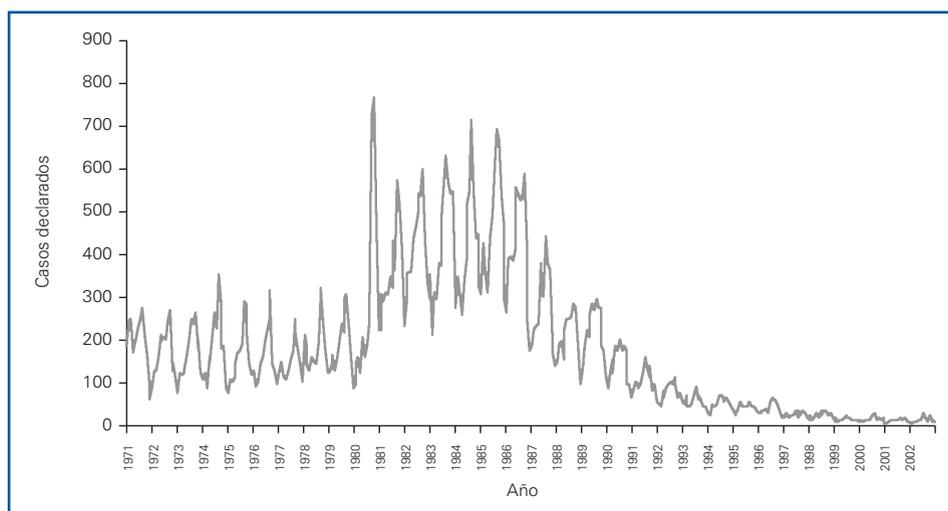
Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1940	27.942	106
1951	18.502	66
1960	9.965	33
1970	3.329	9,9
1975	2.186	6
1980	3.742	9,46
1981	4.464	12,36
1982	5.484	14,4
1983	5.536	14,53
1984	5.440	13,96
1985	6.607	15,42
1986	5.437	13,68
1987	3.568	8,89
1988	2.693	6,64
1989	2.883	7,41
1990	1.854	4,76
1991	1.370	3,51
1992	1.024	2,62
1993	740	1,89
1994	676	1,72
1995	555	1,41
1996	528	1,34
1997	324	0,82
1998	316	0,80
1999	143	0,36
2000	207	0,52
2001	174	0,44
2002	181	0,46
2003*	137	0,34

* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO.

En España, la morbilidad por fiebre tifoidea es baja, progresivamente decreciente y con una letalidad prácticamente ausente, aunque sigue siendo superior a la exigible a un país desarrollado. Es una enfermedad de declaración obligatoria. En la **Tabla 1** se indica la incidencia de los casos declarados al sistema EDO desde 1940 a 2003 al que la fiebre tifoidea se notifica conjuntamente con las fiebres paratíficas.

Su evolución temporal desde 1971 a 2002 se muestra en la **Figura 1**; del modelo puede deducirse una eliminación de la enfermedad en poco tiempo. La gran mayoría de las observaciones actuales son aisladas, corresponden a mayores de 14 años y se producen entre marzo y noviembre.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional Epidemiología.

Figura 1. Fiebre Tifoidea. España 1971-2002 (Serie cuatrisesmanal)

Manifestaciones clínicas

La fiebre tifoidea es una infección sistémica que, en los niños, suele instaurarse de modo solapado y con una sintomatología especialmente inespecífica y leve en los primeros 2 años de vida. La fase de estado se manifiesta por fiebre irregular de predominio vespertino, anorexia, letargia, abdominalgias, posible bradicardia y constipación o diarrea (deposiciones en «puré de guisantes», en lactantes y párvulos). Los hallazgos físicos más significativos aparecen durante la segunda semana de enfermedad: esplenomegalia, «roséola tífica» (5%-20% de casos). Un tratamiento insuficiente predispone a recaídas y complicaciones: gastrointestinales (hemorragias digestivas, perforaciones intestinales), toxemia y afectaciones orgánicas a distancia (meningitis, pleuritis, hepatitis, nefritis...). En niños son raras, sobre todo en los menores de 5 años; entre otros factores que las favorecen destacan los tratamientos tardíos, la coexistencia de una inmunodeficiencia (por ejemplo la infección por el HIV) y la responsabilidad etiológica de *S. typhi* multirresistentes.

La evolución de la fiebre tifoidea bien tratada suele ser favorable, con una letalidad muy inferior al 1%; la presencia de complicaciones la eleva a un 10-20%. Un 2%-5%

de los adultos se convierten en portadores crónicos de la salmonella; en niños, constituye un hecho infrecuente.

Vacunas contra la fiebre tifoidea

En España, se dispone actualmente de dos vacunas monovalentes (Tabla 2).

Tabla 2. Vacunas contra la fiebre tifoidea disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis) Administración	Conservación
VIVOTIF® (Berna Biotech España)	Gérmenes vivos de <i>S.typhi</i> Ty21a, 1-5 × 10 ⁹ Gérmenes inactivados de <i>S.typhi</i> Ty21a, 5-50 × 10 ⁹ Lactosa 100-180 mg Lactosa <i>fast flow</i> 50-70 mg Sacarosa 32-64 mg Estearato Mg 3, 6-4, 4 mg Ac. Ascórbico 1-5 mg	Liofilizada Cápsulas con cubierta entérica (1 cápsula) VO	+2°C / +8°C. En caso de congelación accidental debe deshelarse en el refrigerador Proteger las cápsulas de la luz
TYPHIM VI® (Aventis Pasteur MSD)	Polisacárido capsular Vi de la cepa Ty2 de <i>S.typhi</i> 25 mcg Fenol ≤ 1,250 mg Solución isotónica tamponada	Líquida, en jeringa pre-cargada (0,5 mL) IM	+2°C / +8°C No congelar

1. Vacuna viva oral atenuada (Ty21a)

Es una vacuna constituida por la cepa Ty21a de *S. typhi*, que ha perdido factores de virulencia (antígeno polisacárido Vi, enzima UDP-galactosa-A-polimerasa) por mutagénesis química. La replicación de la bacteria vacunal en el intestino es muy escasa y breve (< 3 días en personas sanas), lo que prácticamente evita su transmisión secundaria. Se presenta en cápsulas de recubrimiento entérico. Debe conservarse refrigerada (sin congelar); permanece estable hasta 7 días a temperaturas de +20°C/+25°C.

2. Vacuna polisacárida capsular parenteral (ViCPS)

Es una solución inyectable del antígeno de virulencia (Vi) de la cepa Ty2 de *S. typhi*, que confiere una inmunidad protectora adecuada y prolongada. Por tratarse de una vacuna polisacárida, es timo-independiente y no promueve memoria inmunológica. Debe conservarse en frío, pero es un preparado muy estable: mantiene sus

características físico-químicas durante 6 meses a +37°C y hasta 2 años a +22°C, lo que permite obviar, en caso necesario, la cadena de frío.

Además de estos preparados vacunales, en algunos países se han comercializado o ensayado otros compuestos:

- una **formulación líquida** de la Ty21a (Vivotif L, de Berna Biotech). Algunos ensayos le otorgan una inmunogenicidad superior a la obtenida con su forma capsular. Se admite su indicación a partir de los 2 años de edad.
- vacuna combinada** oral Ty21a-anticolérica (Colertif, Berna)
- vacuna parenteral de células enteras inactivadas contra las fiebres tifoideas y paratíficas A y B (vacuna trivalente TAB). Su alta reactogenicidad ha relegado su uso tanto en España como en numerosos países
- vacuna parenteral **combinada ViCPS-HA** (Hepatyrix, GSK; Tyavax, Aventis Pasteur). Se presentan en suspensión para uso intramuscular y se indican a partir de los 15-16 años de edad, en dosis única de 1 mL. Consiguen índices de seroconversión equivalentes a los obtenibles con la administración de cada componente vacunal por separado, a partir de la 2.^a semana de su aplicación y persistentes un mínimo de 2 años
- vacuna conjugada Vi-rEPA**: combina el antígeno Vi de *S.typhi* con una exotoxina A no tóxica recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*. Está bajo investigación clínica en áreas intensamente endémicas de Vietnam. Promueve inmunidad protectora cercana al 90% de niños de 2 a 5 años de edad, tras la inoculación de 2 dosis con un intervalo de 6 semanas.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

1. Vacuna oral Ty21a

Esta vacuna, de microorganismos vivos atenuados, estimula la actividad inmunitaria secretora, humoral y celular. Induce unos niveles de protección que varían con la edad y la situación epidemiológica. En líneas generales, genera eficacia protectora entre un 43% y un 70% de vacunados a partir de los 7 - 10 días de la administración de una 3.^a dosis de su presentación en cápsulas.

Su efectividad es superior en niños mayores (54%-72% entre los 10 y 19 años de edad) que en los más pequeños y en zonas de elevada endemicidad (incluso inferior al 20%). Tras una inmunización completa, se detectan anticuerpos séricos durante 3 a 4 años y hasta 5 - 7, como mínimo, cuando la exposición a la salmonella es continuada o repetida

2. Vacuna parenteral ViCPS

Induce una seroconversión específica en más del 90% de receptores adultos sanos, lo que se correlaciona con su eficacia protectora. En niños mayores de 5 años de áreas

endémicas, proporciona inmunidad protectora a un 55%-80% de vacunados, a partir de la segunda semana de su aplicación, persistiendo al menos durante 2 a 3 años. Su eficacia en niños de 2 a 5 años no ha sido suficientemente evaluada. En niños menores de 2 años es ineficaz, como toda vacuna polisacárida.

Recomendaciones

En España, como en todos los países desarrollados, la vacunación sistemática de la población contra la fiebre tifoidea no se considera indicada. En niños, se practicará de forma **selectiva**:

- ante viajes a zonas endémicas, sobre todo rurales, cuando su permanencia en ellas está prevista para 4 o más semanas. Esta indicación se reforzará cuando:
a) la *S. typhi* prevalente en estas áreas sea resistente o multirresistente a los antimicrobianos (subcontinente Indio, península Arábiga, Vietnam...); b) los niños vayan a habitar en núcleos poblacionales reducidos (grupo «visitante de amigos y familiares»); c) el niño sufra algún trastorno que reduzca la acidez del jugo gástrico;
- cuando se hallen expuestos a contactos íntimos o continuados con portadores de *S. typhi* (familiares);
- en escolares residentes en áreas en las que, por algún motivo, la fiebre tifoidea represente un problema de salud pública para este grupo de edad.

Circunstancias epidémicas o catastróficas, en zonas no endémicas, no constituyen indicaciones de una vacunación sistemática, salvo determinación de las autoridades sanitarias locales

Calendario vacunal, posología y vías de administración

1. Vacuna oral Ty21a

- Se indica para niños a partir de los 5-6 años de edad. Se administra en forma de una cápsula diaria, los días 1, 3 y 5, una hora antes de las comidas, acompañadas por la ingestión de un líquido frío, a una temperatura inferior a 37°C. Deben tomarse enteras: su masticación implicaría la destrucción de la cepa atenuada vacunal por el jugo ácido gástrico. (Tabla 3)
- Si persiste el riesgo de exposición a *S. typhi*, es recomendable una revacunación completa cada 3 - 4 años, para asegurar la persistencia de un título suficiente de anticuerpos séricos protectores.
- Pequeñas incorrecciones en su posología no parecen alterar su eficacia. Si el intervalo entre la ingestión de alguna dosis se ha prolongado 4 o más días, se considera pertinente repetir la inmunización completa.

Tabla 3. Pautas de vacunación contra la fiebre tifoidea

Vacuna	Edad	N.º dosis (Intervalo)	Revacunación: riesgo continuado
VIVOTIF®	≥ 6 años	3 dosis de 1 cápsula (2 días)	Cada 3-4 años
TYPHIM VI®	> 2 años	1 dosis	Cada 2-3 años

2. Vacuna parenteral ViCPS

- La vacuna polisacárida Vi se aplica a niños de 2 o más años de edad. La pauta vacunal consta de una dosis única de 0,5 mL, por vía intramuscular (Tabla 3); en pacientes afectos de diátesis hemorrágicas, está indicada su inyección vía subcutánea.
- En caso de persistencia o reanudación de peligro de contagio, debe revacunarse cada 2 a 3 años, lo que consigue restablecer su capacidad protectora.

Reacciones adversas

1. Vacuna oral Ty21a

Las reacciones a la vacunación oral son infrecuentes y leves: febrícula (2%), abdominalgias, náuseas o vómitos (2%), diarrea (5%); excepcionalmente, artritis reactiva. No suelen requerir su interrupción.

2. Vacuna parenteral ViCPS

Es una vacuna muy bien tolerada, con reacciones escasas y transitorias: locales (dolor, enrojecimiento, tumefacción) en alrededor del 4% de vacunados y sistémicas (fiebre, cefalea) en un 1% - 3%.

Precauciones y contraindicaciones

Aparte las generales para todas las vacunas (anafilaxia, enfermedad febril aguda, ecétera), varían según el tipo de vacuna a emplear.

1. Vacuna oral Ty21a

Sus contraindicaciones son exclusivamente teóricas:

- edad inferior a 5-6 años (faltan estudios sobre la eficacia y seguridad de la vacuna por debajo de estas edades);

- gastroenteritis aguda; enfermedad inflamatoria intestinal;
- embarazo (aunque, en experimentación animal, no ha provocado daños fetales evidenciables);
- Inmunodeficiencias, incluyendo la infección por HIV con recuentos de CD4 < 200/mm³; y las enfermedades malignas, aunque no se haya descrito ningún caso de infección diseminada de origen vacunal;
- tratamientos concomitantes con antibióticos, sulfamidas o proguanil.

2. *Vacuna parenteral ViCPS*

Corresponden más a precauciones que a verdaderas contraindicaciones:

- edad inferior a 2 años (por la ineficacia de la vacuna en esta edad);
- embarazo, cuando no exista un riesgo real de contraer la fiebre tifoidea;
- enfermedades crónicas evolutivas: es aconsejable retardar la inmunización.

Interacciones y compatibilidades

1. *Vacuna oral Ty21a*

- La vacuna oral no debe coadministrarse con antibióticos activos frente a *S. typhi* (penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro, cotrimoxazol o sulfamidas, fluoroquinolonas), por su posible interferencia con la replicación de la cepa vacunal en el intestino. Su administración deberá retrasarse un mínimo de 24-48 horas una vez concluida la medicación con alguno de estos antimicrobianos.
- Dada la posibilidad teórica de que ciertos antimaláricos (proguanil, mefloquina) puedan ejercer un efecto equivalente al de los antibióticos citados, o una interferencia de otros (cloroquina) en la presentación de antígenos, es recomendable completar la inmunización con Ty21a antes de iniciar una profilaxis antipalúdica; idealmente, convendría retrasarla 10 días cuando se vaya a administrar proguanil y un mínimo de 3 para los restantes antipalúdicos. Si la administración simultánea es inevitable, deben transcurrir al menos 8 horas entre la recepción de la vacuna y la de cualquier antimalárico.
- La Ty21a puede ser administrada conjuntamente con la VPO o la vacuna anti-malarílica. Si la administración de VPO no se efectúa simultáneamente, debe retrasarse como mínimo 2 semanas a partir de la última dosis de Ty21a, para soslayar la intensa respuesta inmune local que induce y que podría reducir la eficacia de la VPO.
- Si se precisa la administración concurrente de las vacunas orales contra el cólera y la fiebre tifoidea en forma capsular, debería realizarse con un intervalo mínimo de 8 horas. No así si se usa la formulación líquida de Ty21a, que es compatible con la vacuna anticolérica oral.

2. Vacuna parenteral ViCPS

- No se conocen interacciones valorables. Puede aplicarse al mismo tiempo que otras vacunas, lo que tiene particular interés para las vacunas indicadas para niños viajeros (HA, HB, fiebre amarilla...).

Actuación en casos especiales

Actuación en brotes

La vacunación no es útil como medida de protección individual en caso de un brote epidémico de fiebre tifoidea. No obstante, algunas autoridades consideran razonable practicarla en el contexto de un programa de control en brotes incidentes en colectividades cerradas o campamentos de refugiados o inmigrantes. En cualquier caso, son prioritarios la identificación precoz de las fuentes de contagio y el establecimiento de las medidas higiénico-dietéticas apropiadas.

Situaciones de riesgo

La vacunación o revacunaciones frente a la fiebre tifoidea solo serán efectivas cuando se disponga de un mínimo de 2 semanas de plazo para promover una adecuada inmunidad protectora. En caso de riesgo de contagio, la medida conveniente es la adopción de las precauciones sanitarias adecuadas.

Cuando el riesgo derive de permanencias prolongadas en zonas endémicas o de viajes frecuentes a ellas, deberá procederse a las reinmunizaciones pertinentes, como se ha descrito anteriormente. Cuando la vacunación previa a viajes a regiones hiperendémicas se realice con Ty21a, es aconsejable la administración de una 4.ª dosis vacunal, a las 48 horas de la tercera; se consigue así una respuesta inmune superior y más prolongada, reduciendo la posible indicación de revacunaciones cada 5 años.

Los receptores de cualquiera de las vacunas disponibles de la fiebre tifoidea, deben ser advertidos de que la protección que generan, puede ser insuficiente si consumen agua o alimentos muy contaminados.

Vacunación de contactos

En caso de una exposición episódica no es útil, puesto que no confiere una protección inmediata e incluso podría provocar un incremento transitorio de la susceptibilidad a la infección.

Cuando los contactos sean continuados está indicada la inmunización, junto a las restantes medidas preventivas generales

Inmunoprofilaxis pasiva

No es factible

Quimioprofilaxis

No está indicada

Otras consideraciones prácticas

- En países no endémicos, la vacunación oral con Ty21a es la electiva en niños mayores de 5 años, por su aceptable efectividad, escasa reactogenicidad y fácil administración, aunque su presentación en cápsulas puede dificultarla en algunos casos. Si se dispone de la formulación líquida, se admite su indicación para niños entre 2 y 5 años, con idéntica posología que para niños mayores, aunque su eficacia protectora puede ser inferior.
- La vacuna parenteral ViCPS no debe administrarse a niños menores de 2 años, en los que sería ineficaz por tratarse de una vacuna polisacárida.
- En áreas con un elevado riesgo de exposición a la fiebre tifoidea, la vacuna más efectiva es la TAB; pero su acusada reactogenicidad la hace en principio desaconsejable. Puede administrarse a partir de los 2 años de edad. No se halla comercializada actualmente en España, pero algunas instituciones públicas y Servicios de Salud Pública la disponen para uso restrictivo.
- No se recomienda la vacunación contra la fiebre tifoidea ante cortos viajes de vacaciones o estancias en campamentos estivales en regiones no endémicas. Si puede considerarse cuando las estancias breves vayan a realizarse en núcleos reducidos de alto riesgo en zonas endémicas, que les incluiría entre los que conocen como «grupos visitantes de amigos y familiares».
- La inmunización puede asimismo considerarse en niños que regresen de visitar a familiares de áreas endémicas.
- La vacunación contra la fiebre tifoidea no debe considerarse sustitutiva de las medidas higiénico-sanitarias preceptivas: la ingestión de grandes inóculos bacterianos puede superar la incompleta eficacia preventiva vacunal.
- En algunas áreas endémicas, se han aislado cepas de *S. typhi* Vi-negativas, ante las cuales la vacuna ViCPS es ineficaz.
- En caso de utilizar la vacuna combinada ViCPS-HA, debe administrarse una dosis de refuerzo de la vacuna anti-hepatitis A a los 6-12 meses, para completar la pauta vacunal apropiada para conseguir la prolongación de su eficacia protectora.

- A pesar del valor preventivo de las vacunas hoy día disponibles frente a la fiebre tifoidea, se precisarían nuevos compuestos que lo mejoraran, capacitadas para inducir altos niveles de protección en todos los grupos de edad, sin necesidad de dosis de refuerzo.
- Cuando sean precisas revacunaciones, las actuales vacunas, orales y parenterales, pueden considerarse intercambiables, aunque la experiencia sobre ello es escasa.

Bibliografía

- ARRAZOLA MP, DE JUANES JR. «Vacuna contra la fiebre tifoidea». En CAMPÍNS M, FA MORAGA (eds). Vacunas 1999. Barcelona. Prous Science 1999: 57-75.
- CDC. «Typhoid immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». MMWR. 1994. 43 / N.º RR-14: 1-6.
- CRUMP JA, YOUSSEF FG, LUBY SP, WASFY MO, RANGEL JM, TAALAT M, OUN SA, MAHONEY FJ. «Estimating the incidence of typhoid fever and other febrile illnesses in developing countries». Emerg Infect Dis 2003; 9 (5)
- DENNEHY PH, JOST EE, PETER J. «Active immunizing agents». En: FEIGIN RD, CHERRY JD (eds): Pediatric Infectious Diseases. 4.ª ed. Philadelphia. WB Saunders. 1998: 2731-2769.
- FISHER PR. «Travel with infants and children». Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 249-266.
- KNIRSCH CA. «Travel Medicine and health issues for families traveling with children». Adv Pediatr Infect Dis 1999; 14: 163-189.
- LIN FY, HO VA, KHIEM HB, TRACH DD, BAY PV, THANH TC et al. «The efficacy of a Salmonella typhi Vi Conjugate vaccine in two-to-five-year-old children». N Engl J Med 2001; 344: 1263-1269.
- RÍOS M, GARCÍA JM; CUBEDO M, PÉREZ D. «Análisis de series temporales en la epidemiología de la fiebre tifoidea en España». Med Clin (Barc) 1996; 106: 686-689.
- STEPHENS I, LEVINE MM. «Management of Typhoid Fever in Children». Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 157-159.
- THOMPSON RF, BASS DM, HOFFMAN SL. «Travel vaccines». Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 149-167.
- «Typhoid vaccines». WKly Epidemiol Rec 2000; 75 (32): 257-264.

Recursos en Internet

- http://www.who.int/health_topics/typhoid_fever/en/
<http://www.who.int/vaccines/en/typhoid.shtml>
<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2000/wer7532.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/ftifoidea.htm>
<ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/mmwr/rr/rr4314.pdf>
<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr/95pdf/cdr2122e.pdf>
http://www.vacunas.net/capitulo5_4.htm#8
http://www.mdtravelhealth.com/infectious/typhoid_fever.html

http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/typhoidfever_g.htm
<http://www.cdc.gov/travel/diseases/typhoid.htm>
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF03/www740.pdf>

Preguntas

¿Deben vacunarse contra la fiebre tifoidea los niños que vayan a colonias de verano?

No, salvo que se encuentren en zonas endémicas

¿Es preferible la administración de un tipo determinado de vacuna frente a la fiebre tifoidea a niños que vayan a viajar a regiones endémicas?

Tanto la vacuna oral Ty21a como la parenteral ViCPS son apropiadas. El único factor determinante, en niños sanos, es la edad: la Ty21a en cápsulas sólo será factible usarla en niños mayores de 5-6 años de edad, mientras que la formulación líquida de la Ty21a y la parenteral ViCPS puede indicarse a partir de los 2. Por debajo de esta edad, ninguna de estas vacunas es útil

¿Protegen totalmente contra la fiebre tifoidea las vacunas actualmente disponibles?

En líneas generales, estas vacunas confieren una suficiente inmunidad protectora en poco más del 50% al 60% de niños vacunados; la inmunización reduce significativamente el riesgo de padecer la enfermedad, pero debe ser considerada únicamente como una medida adicional a la principal de evitar la ingestión de agua o alimentos contaminados.

¿Protegen las vacunas de la fiebre tifoidea contra las infecciones por paratífus A y B?

Sólo la vacuna de microorganismos enteros TAB está diseñada para ello, pero ha sido relegada en la mayoría de países por su elevada reactividad.; su indicación podría ser considerada ante viajes a zonas en las que estas infecciones son altamente prevalentes. La vacuna oral Ty21a confiere un cierto grado de protección frente a ellas. La parenteral polisacárida Vi no protege contra las infecciones por salmonellas *paratyphi* A y B, puesto que no poseen el antígeno de virulencia Vi.

Gripe

*Javier de Arístegui Fernández
Jaime Muñiz*

Microorganismo causal

La gripe es una enfermedad producida por el virus Influenza, perteneciente al grupo de los *Orthomyxovirus*, con tres serotipos diferentes A, B y C. Los virus Influenza están definidos por dos proteínas antigénicas diferentes que se encuentran en la superficie del virus formando espículas y que corresponden a la hemaglutinina (H), y a la neuraminidasa (N). Se conocen 15 subtipos de hemaglutinina (H1-H15) y 9 subtipos de neuraminidasa (N1-N9) entre los virus que afectan a animales y personas. El genoma RNA del virus se encuentra dividido en 8 moléculas, lo cual facilita la recombinación genética entre virus distintos al coinfectar dos virus una misma célula. Cada una de la 8 moléculas de RNA codifica, respectivamente, la hemaglutinina (gen HA), la neuraminidasa (gen NA), la nucleoproteína (gen NP), la proteína matriz (gen M), dos proteínas estructurales (gen NS), y tres polimerasas (genes PA, PB1 y PB2). El tipo A está relacionado con epidemias y pandemias recientes. El tipo B se asocia a epidemias regionales y el C carece de la importancia epidemiológica de los anteriores al encontrarse en casos aislados o en pequeños brotes. Los 3 serotipos A, B y C se diferencian entre sí por la constitución antigénica de la nucleoproteína. (Figura 1).

El virus de la gripe tiene la característica de presentar modificaciones de diferente grado de intensidad en su estructura antigénica, sufriendo cambios genéticos frecuentes menores, también llamados **deslizamientos antigénicos** («**antigenic drift**»). Estos cambios menores ocurren por mutaciones puntuales y obligan a la reformulación periódica de la composición de la vacuna gripal en uso. Además, a intervalos regulares, pero menos frecuentes en el tiempo, pueden sufrir cambios genéticos mayores, o **saltos antigénicos** («**antigenic shift**»). Estos cambios mayores ocurren cuando se produce una recombinación genética entre distintos subtipos de virus gripales que afectan al hombre y a los animales, dando lugar a la aparición de grandes pandemias. El hecho de que aparezcan variantes tanto del tipo A como del B hace que se describan las cepas según el lugar geográfico de origen del aislamiento, el número de cultivo y el año de identificación (por ejemplo: A/Hong Kong /01/68).

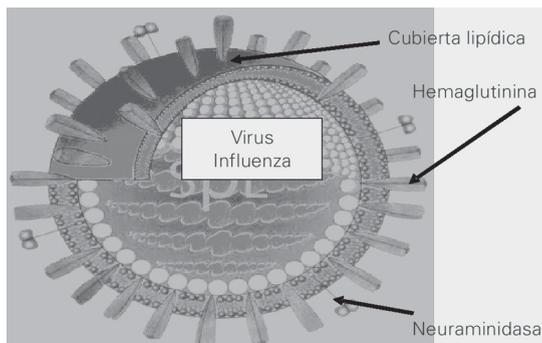


Figura 1. Representación esquemática del virus Influenza

Epidemiología

La infección por el virus Influenza se produce en amplias variedades de especies animales, desde mamíferos a aves, tanto domésticos como salvajes y aunque probablemente no juegan un papel sustancial en la transmisión del virus, pueden ser importantes como fuente de nuevos subtipos para el hombre, quizás a través de un mecanismo de recombinación con cepas humanas. La transmisión es aérea, especialmente importante en locales cerrados, transmitiéndose los virus fácilmente de persona a persona a través del aire por las gotitas y pequeñas partículas eliminadas cuando un individuo tose o estornuda. La tasa de ataque es mayor en los individuos con una exposición previa mínima a la gripe, en especial en el niño. Después de 1 a 4 días de haberse infectado, las personas desarrollan los síntomas gripales. Una persona afectada puede ser infecciosa desde el día anterior al desarrollo de los síntomas hasta 7 días después.

La enfermedad se extiende muy rápidamente entre la población, especialmente cuando existe hacinamiento. El frío y el ambiente seco permiten al virus sobrevivir durante más tiempo fuera del cuerpo humano que en otras condiciones, y por ello las epidemias estacionales en las áreas templadas aparecen en invierno.

En las epidemias se afectan el 40% de los niños preescolares y el 30% de los escolares, contribuyendo de forma significativa a la propagación del virus, ya que excretan mayor cantidad de virus y durante un tiempo más prolongado que el adulto.

La infección confiere inmunidad frente al virus específico (inmunidad tipo específica), pero la duración de la misma dependerá de la diferente composición de los virus prevalentes en un momento dado.

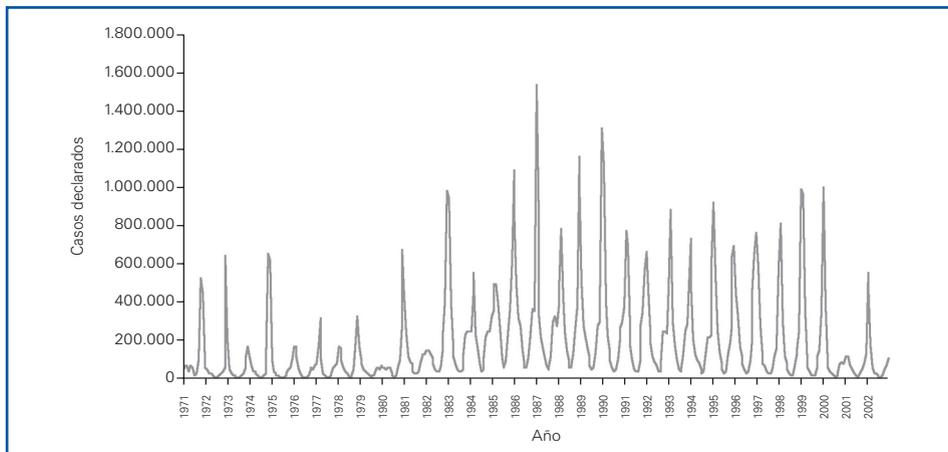
A nivel mundial la enfermedad se presenta en casos aislados, epidemias o pandemias. En el último siglo las grandes pandemias se han producido en los años 1918, 1957 y 1968. Las tasas de ataque en los períodos epidémicos oscilan desde el 10 al 30% de la población general hasta más del 75% en las comunidades cerradas. En Europa y Norteamérica aparecen los brotes epidémicos de manera anual y con una clara estacio-

nalidad (invierno), entre noviembre y marzo, siendo durante la época de lluvias cuando se presentan en los trópicos, y entre los meses de abril y septiembre en el hemisferio sur.

En EE.UU., la tasa de ataque de infección gripal más elevada se encuentra en los niños de 6 a 11 años de edad (48/100 personas-año) y en los niños de 2 a 5 años de edad (45/100 personas-año). Se ha comprobado que el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior asociado a la gripe es mayor en los niños menores de 2 años (7,8/100 personas-año), mientras que en el niño menor de 2 años de edad dos terceras partes de las infecciones gripales se producen en lactantes de 6 a 11 meses de edad (21/100 personas-año). En estudios publicados, las tasas de hospitalización por gripe en lactantes sanos de edad igual o menor a un año fueron las tasas de hospitalización más elevadas de todos los grupos de edad, incluyendo personas mayores de 65 años.

En Europa se han comunicado unos patrones similares de enfermedad causada por la gripe. Así, en un programa cooperativo de vigilancia a partir de los datos nacionales de Bélgica, Francia, Holanda, Portugal, España y el Reino Unido se ha observado que el mayor porcentaje de casos clínicos de gripe tuvo lugar en niños menores de 14 años de edad (con unos extremos variables desde el 15% en España al 49% en el norte de Francia). Además, los datos de vigilancia vírica respiratoria de la Región de Rhône-Alpes en Francia han señalado que la gripe supuso el 22% de todos los aislamientos víricos en el niño de 1 a 4 años de edad con enfermedad de tipo gripal, y el 58% de los aislamientos víricos en el niño de 5 a 9 años. Unos informes similares de Noruega, República Checa y Escocia respaldan el importante papel de la gripe en la enfermedad respiratoria de la infancia en Europa.

En España, los datos epidemiológicos (EDO) muestran que la enfermedad se presenta de forma claramente estacional, coincidiendo los picos máximos de manera más



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional Epidemiología.

Figura 2. Gripe. España, 1971-2002. Serie cuatrisesmanal. EDO

frecuente en los meses de diciembre-febrero, no siendo inhabitual una importante actividad incluso en los meses de noviembre y abril. Existen importantes oscilaciones en el número máximo de casos declarados por cuatrismanas en las distintas temporadas epidémicas (**Figura 2**). En los últimos 20 años en los que la declaración puede considerarse homogénea oscila desde 121.772 casos en febrero de 2001 a 1.539.478 casos en enero de 1987, lo que supone el récord de casos declarados en un solo mes en los últimos 25 años. En cuanto al número anual de casos el máximo y mínimo aparecen en los años 1988 y 2001 respectivamente (**Tabla 1**). En 2003 el brote epidémico se ha registrado en el mes de noviembre con predominio de la cepa de influenza A H3N2 (Fujian /411/ 2002).

Tabla 1. Gripe. España 1971-2003. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1971	1.556.089	4.548,5
1972	471.801	1.356,4
1973	1.215.139	3.481,5
1974	1.260.902	3.576,7
1975	991.441	2.784,4
1976	884.816	2.460,2
1977	984.700	2.710,7
1978	1.226.124	3.341,7
1979	679.456	1.833,4
1980	870.496	2.325,5
1981	2.088.765	5.533,7
1982	1.695.637	4.465,7
1983	3.465.216	9.080,3
1984	2.864.099	7.472,7
1985	3.875.501	10.072,9
1986	4.556.036	11.801,8
1987	4.423.602	11.425,7
1988	4.594.088	11.837,7
1989	3.544.299	9.114,1
1990	4.317.648	11.082,5
1991	3.804.807	9.749,7
1992	2.796.409	7.154,7
1993	4.052.151	10.352,6
1994	2.630.728	6.712,2
1995	3.863.407	9.845,6
1996	3.294.834	8.387,7
1997	2.562.005	6.515,2
1998	2.598.351	6.599,6
1999	3.152.677	7.998,06
2000	1.969.202	4.889,65
2001	847.975	2.143,06
2002	1.595.725	4.033,57
2003*	1.412.803	4.125,62

* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente. Centro Nacional de Epidemiología.

En los últimos años ha mejorado mucho el conocimiento de la epidemiología de la gripe gracias a la mejora de la declaración epidemiológica. Además, se ha impulsado de manera importante la vigilancia epidemiológica de la gripe con la red estatal de vigilancia que a su vez proporciona información a la red europea (European Influenza Surveillance System-EISS). Se obtiene información de la edad de los afectados, estado vacunal, tipo de virus, etcétera.

Gripe aviar en humanos

Las primeras descripciones de aislamientos de gripe en humanos relacionados con virus gripales aviarios datan de 1981 y de 1996, cuando se registraron 2 casos, sin relación alguna entre ellos, cuyas manifestaciones clínicas fueron de conjuntivitis y fueron provocados por el subtipo H7N7. Más adelante y coincidiendo con epidemias letales de gripe aviar A altamente patógena (HPAI) entre las aves domésticas, se declararon en 1997, 18 casos en humanos de gripe A por el subtipo H5N1 en Hong Kong de los que 6 fallecieron. Diferentes estudios epidemiológicos llegaron a evidenciar que los virus H5N1 se podían transmitir entre humanos y que podían ocurrir infecciones asintomáticas, ya que hasta el 10% de los que trabajaban con pollos y el 3% de los funcionarios gubernamentales que ayudaron en las tareas de sacrificio masivo de pollos y aves tenían anticuerpos frente a H5. La pobre transmisibilidad de estos virus y el sacrificio masivo de pollos fueron los factores claves para interrumpir la epidemia. A pesar de que desde diciembre de 1997 ya no se volvió a detectar casos en humanos por H5N1, los virus H5 continuaron circulando entre las poblaciones de pájaros domésticos. Posteriormente en febrero de 2003, en el inicio de la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Grave, se detectaron 2 casos de gripe por virus A H5N1 en una familia de Hong Kong que recientemente había viajado a la provincia de Fujian (China), falleciendo de neumonía uno de ellos.

En 1998 se evidenciaron 5 casos de enfermedad en humanos atribuida al virus A (H9N2) y en marzo de 1999 las Autoridades Sanitarias de Hong Kong detectaron virus gripal A subtipo H9N2 en el frotis nasofaríngeo de dos niñas de 1 y 4 años, sin relación alguna entre ellas, que padecían una enfermedad de tipo gripal. Ambas evolucionaron a la recuperación completa, siendo la primera vez que se aislaba en humanos. Se desconoce la fuente y el modo de transmisión. Uno de ellos tuvo una exposición muy corta a pollos vivos once días antes del comienzo de los síntomas, aunque sin contacto directo y ninguno de los dos contactó con aves vivas, con cerdos o con ningún otro animal. Este subtipo se encuentra frecuentemente en las aves (pollos, patos, gansos, codornices y palomas) en toda Asia y no suele provocar una enfermedad grave en ellas. Los estudios seroepidemiológicos efectuados sugirieron que los virus H9N2 no se transmitieron de los dos infectados ni a los familiares, ni a los contactos domiciliarios ni a los sanitarios expuestos.

Tanto el genoma del H5N1 como el del H9N2 aislados en humanos en 1997 y 1999, respectivamente, derivaban enteramente de virus aviarios, por lo que no se

piensa que haya ocurrido una «reagrupación» con genes circulantes de virus gripales humanos. Pudiera ser posible que el propio genoma del virus aviar, ambos virus comparten seis genes internos, hubiera sido el responsable de la baja o nula transmisibilidad a humanos en el caso del virus aviar H5N1 o H9N2, respectivamente, o bien, en el caso del H9N2, que los niños enfermos no hubieran excretado virus en cantidad suficiente como para facilitar la transmisión a otras personas.

En octubre de 2002, se confirmó la presencia de una cepa vírica de gripe aviar poco patógena A del subtipo H7N3 en las regiones italianas de Veneto y Lombardía. A finales de febrero de 2003, las autoridades holandesas sospecharon la existencia de una epidemia de gripe aviar en seis granjas, confirmándose el día 2 de marzo. La epidemia se fue extendiendo por toda la región incluso a granjas de la vecina Bélgica, de tal manera que para el 22 de abril de 2003 se habían confirmado 230 epidemias, eran sospechosas otras 23 y se había procedido al sacrificio de 18 millones de aves. Un dato de gran trascendencia en esta epidemia ha sido la afectación humana. Los primeros signos de la infección en el hombre se encontraron en un veterinario que visitó varias granjas afectadas y que desarrolló una conjuntivitis producida por virus A/H7N7.

En septiembre de 2003 se ha detectado un nuevo virus Influenza A subtipo H5N7 en patos de Dinamarca, que no había sido identificado previamente. La enfermedad se ha detectado entre 12.000 patos criados para ser liberados para cacería en una granja cerca de la ciudad de Selling. Todos los patos tuvieron que ser sacrificados el 10 de septiembre de 2003. Este virus aún no se ha detectado en humanos, ni en personas que hayan estado en contacto con los patos.

Recientemente, en diciembre de 2003, un nuevo brote de gripe aviar por una cepa H5N1 altamente patógena, ocurrido en Vietnam, ha causado la muerte de al menos 10 personas y ha obligado al sacrificio de millones de pollos para controlar la difusión del virus a los humanos.

Hasta la fecha solamente los subtipos H5 y H7 han causado epidemias de HPAI en especies susceptibles. Estos y otros casos son ejemplos de la facilidad de variaciones del virus gripal que si bien en estos casos son autolimitados podrían no serlo si se produjera una variación antigénica mayor que diera lugar a cepas más transmisibles de persona a persona.

Un interrogante de estas epidemias de gripe aviar es el de si tanto el virus aviar como el humano pudieran intercambiar material genético en un huésped intermedio (cerdo) y provocar la aparición de una cepa frente a la que los humanos no dispongan de protección. Tal preocupación está bastante justificada, ya que aunque hasta ahora ni el virus H5N1 de Hong Kong ni el H7N7 de Holanda han adquirido genes de los virus humanos, ya en 1957 y en 1968 los virus pandémicos aparecieron como consecuencia de la «reagrupación de genes» aviares y humanos, y ocasionaron entre ambos la muerte de aproximadamente dos millones de personas. Es por todo ello que la OMS, en el marco de la «preparación» ante una posible pandemia, aconseja a los todos los países extremar las medidas de vigilancia para detectar precozmente cualquier transmisión al humano de estos virus y evitar su ulterior disemi-

nación. Igualmente, un grupo específico de trabajo está desarrollando una vacuna específica para el subtipo viral H5N1 (Nicholson KG et al).

Pandemias de gripe

De los tres tipos de virus Influenza, solo el virus Influenza tipo A puede causar pandemias, cuando sufre un cambio mayor antigénico («antigenic shift»), en una, o en ambas, de las dos proteínas mayoritarias de superficie (hemaglutinina —H— o neuraminidasa —N—). En caso de ocurrir este cambio mayor nadie tendría inmunidad parcial o completa frente a él, al ser un virus completamente nuevo. Si, además, el virus tiene capacidad para transmitirse de persona a persona es muy probable que ocurra la pandemia.

En tres ocasiones a lo largo del siglo pasado, el virus Influenza sufrió cambios genéticos mayores principalmente en su componente H, dando lugar a pandemias que afectaron a todo el mundo, con gran número de enfermos y fallecimientos. La más famosa, fue la pandemia de **gripe española** (1918) que afectó a gran parte de la población mundial y se piensa que fallecieron por su causa al menos 40 millones de personas entre 1918 y 1919. La causa fue la aparición en personas del virus Influenza A subtipo H1N1. Posteriormente, ocurrieron otras pandemias por virus Influenza A en 1957 (**gripe asiática**) producidas por el subtipo H2N2, y en 1968 (**gripe de Hong Kong**) producida por el subtipo H3N2. Ambas causaron una elevada morbilidad y mortalidad, aunque de menores proporciones que la gripe española de 1918. A diferencia de las epidemias actuales, estas pandemias estaban asociadas con afectación grave también de personas jóvenes sanas, aunque no tan dramáticas como la gripe española, donde las tasas de muerte fueron superiores entre adultos jóvenes sanos. Más recientemente, han ocurrido brotes limitados por la afectación humana con el virus Influenza A de procedencia aviar, como ha sido anteriormente comentado, por los subtipos H5N1, H9N2, H7N7.

Los expertos están de acuerdo en que puede ocurrir una nueva pandemia en los próximos años. Los modelos epidemiológicos señalan que solamente en los países industrializados la próxima pandemia generaría 57 a 132 millones de visitas médicas, 1 a 2,3 millones de hospitalizaciones y 280.000 a 650.000 muertes en menos de 2 años. El impacto de la pandemia sería mayor en los países en desarrollo donde los cuidados sanitarios son menores y la población general está debilitada por el menor nivel de salud y de nutrición.

Los comentarios expuestos demuestran que en los últimos años se están dando unas circunstancias que no se habían dado previamente. La aparición de algunos subtipos de virus Influenza A de origen aviar no descritos previamente en personas (H5N1, H9N2 y H7N7), es probable que haya sido debido al incremento de la densidad de población humana junto a la cría masiva de aves en condiciones de hacinamiento. La cría conjunta de animales de distintas especies, como pollos, patos y cerdos, puede conducir a la infección de hospedadores no habituales pero susceptibles y al mismo tiempo permitir la coexistencia de virus de subtipos distintos en un mismo hospedador

lo que puede generar virus recombinantes con mayor capacidad de infectar a otras especies. La imposibilidad de preparar vacunas por los métodos convencionales al ser altamente patógenos para el embrión de pollo impide elaborar vacunas con la celeridad deseada. La rapidez de las comunicaciones puede contribuir a su diseminación rápida con consecuencias impredecibles a menos que se avance en la preparación de nuevas vacunas específicas para estos nuevos subtipos por métodos distintos a los convencionales. Estos aspectos, entre otros, son fuente de preocupación por el riesgo de desarrollo de una pandemia de gripe por un subtipo nuevo de virus Influenza A.

Manifestaciones clínicas

La gripe es una infección aguda de las vías respiratorias, de transmisión aérea y que tras un breve período de incubación se presenta con un comienzo abrupto de fiebre, cefalea, mialgias, malestar general, congestión nasal y tos. La enfermedad es autolimitada, persistiendo los síntomas entre 2 y 7 días, excepto la tos que puede ser más duradera. En los niños el cuadro clínico es más confuso, con características clínicas similares a la enfermedad causada por otros virus respiratorios (adenovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, etcétera), siendo más frecuentes las manifestaciones gastrointestinales. Aunque el curso clínico de la enfermedad es generalmente leve en los niños, algunos estudios demuestran que los niños sanos menores de 2 años tienen un exceso de hospitalizaciones asociado a la enfermedad similar al de los adultos de riesgo; la existencia de enfermedades subyacentes aumenta el riesgo.

Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias, siendo muy infrecuentes otras, tales como el síndrome de Reye, miositis o alteraciones del sistema nervioso central. La morbilidad es alta en niños menores de 5 años constituyendo el grupo de edad con mayor índice de hospitalización después del de los mayores de 65 años.

El diagnóstico es habitualmente clínico y la confirmación etiológica se realiza por la detección de antígenos en secreciones respiratorias con tests de diagnóstico rápido (IFI, EIA), y mediante el aislamiento del virus en líneas celulares específicas de cultivo (MDCK —línea celular de riñón de perro—, A549 —carcinoma de pulmón humano) y la posterior identificación viral mediante anticuerpos monoclonales específicos, así como por la detección del genoma por métodos de PCR inversa —RT-PCR— (reacción en cadena de la polimerasa), o bien la demostración de una seroconversión con la presencia de anticuerpos específicos para algunos de los virus Influenza.

Vacunas contra la gripe

Todas las vacunas disponibles son altamente purificadas y se obtienen a partir de cultivos en huevo embrionado. Son vacunas inactivadas con formol o betapropiolactona. Todas son trivalentes (2 serotipos A y uno B), conteniendo 15 mcg de cada uno de los antígenos.

Para diseñar la composición anual de la vacuna, la OMS dispone de una red centinela de vigilancia de gripe. Esta red está integrada por 112 centros nacionales de 83 países y es la encargada de monitorizar los virus Influenza circulantes entre la población y de identificar las nuevas cepas o los cambios antigénicos que surgen en ellas. Estos centros nacionales de gripe, además, deben informar del hallazgo de un virus Influenza inusual inmediatamente al programa de la OMS o a cualquiera de los 4 centros colaboradores de la OMS (Atlanta, Londres, Melbourne y Tokio). La detección rápida de brotes inusuales de Influenza, aislamiento de virus posibles pandémicos y la alerta inmediata al sistema de la OMS por las autoridades nacionales es decisivo para organizar una respuesta a tiempo y eficiente frente a una pandemia.

La **composición para las vacunas gripales para la temporada 2003-2004** ha sido la siguiente:

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- A/Panama/2007/99 (H3N2) (similar a A/Moscow/10/99)
- B/Hong Kong/330/2001 ó B/Hong Kong/1434/02.

Tipos de vacunas

En la actualidad existen disponibles en España diferentes tipos de vacunas antigripales para la administración exclusivamente por vía parenteral. Todas ellas se cultivan en huevos embrionados y están inactivadas. Existen los siguientes tipos de vacunas:

- Vacunas de virus enteros*. Fueron las primeras vacunas disponibles desde 1950 y están constituidas por virus enteros inactivados con procedimientos químicos. Además de los componentes antigénicos específicos (hemaglutinina y neuraminidasa) llevan otros muchos componentes celulares por lo que la reactivogenicidad es elevada. Hoy día prácticamente no se utilizan en nuestro medio.
- Vacunas de virus fraccionados*. Se obtienen mediante la ruptura de la membrana lipídica del virus con disolventes o detergentes, fraccionándola y purificando los componentes antigénicos protectores (hemaglutinina y neuraminidasa). Además llevan otros componentes virales como proteínas, lípidos y RNA. Son ampliamente utilizadas en nuestro medio y presentan una mejor tolerancia que las anteriormente comentadas.
- Vacunas de subunidades*. Están constituidas por los antígenos inmunizantes de superficie purificados, hemaglutinina y neuraminidasa exclusivamente, eliminándose en su composición el resto de productos virales que contenían las anteriores vacunas, por lo que su reactivogenicidad es muy escasa. Son igualmente muy utilizadas en nuestro medio.
- Vacunas de subunidades adyuvadas*. Son vacunas de subunidades que tienen potenciado su efecto inmune por la adición de un adyuvante (MF59). Pre-

sentan la ventaja de potenciar su inmunogenicidad sobre todo en las personas mayores.

- *Vacunas de subunidades virosómicas*. Son igualmente vacunas de subunidades que utilizan partículas similares a la cápsula viral (virosomas) donde se integran los antígenos protectores (hemaglutinina y neuraminidasa), imitando de esta forma el mecanismo de presentación que ejerce el virus salvaje.

En la composición de algunas vacunas existen trazas de antibióticos, como la neomicina, gentamicina, polimixina B, etcétera que se utilizan en el proceso de fabricación, así como el tiomersal que se utiliza en algunas como conservante. En la **Tabla 2** se muestran las vacunas antigripales disponibles en España.

Tabla 2. Vacunas contra la gripe disponibles en España

Nombre (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Antígenos Antibióticos Conservantes	Presentación Conservación
CHIROFLU® (Esteve)	Subunidades	Trivalente 15µg de cada tipo Kanamicina Neomicina	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar Validez 1 año
CHIROMAS® (Esteve)	Subunidades Adyuvante MF59C.1	Trivalente 15µg de cada tipo Kanamicina Neomicina	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar Validez 1 año
EVAGRIP® (Celltech Pharma)	Subunidades	Trivalente 15µg de cada tipo Polimixina Neomicina Tiomersal	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar Validez 1 año
FLUARIX® (GlaxoSmithKline)	Virus fraccionados	Trivalente 15µg de cada tipo Gentamicina Tiomersal	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar Validez 1 año
GRIPAVAC® (Aventis Pasteur MSD)	Virus fraccionados	Trivalente 15µg de cada tipo. Neomicina	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar Validez 1 año

Tabla 2 (continuación)

Nombre (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Antígenos Antibióticos Conservantes	Presentación Conservación
GRIPAVAC® PEDIATRICO (Aventis Pasteur MSD)	Virus fraccionados	Trivalente 7,5µg de cada tipo. Neomicina	1 dosis = 0,25 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar Validez 1 año
IMUVAC® (Solvay Pharma)	Subunidades	Trivalente 15µg de cada tipo. Gentamicina Tiomersal	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar
MUTAGRIP® (Aventis Pharma)	Virus fraccionados	Trivalente 15µg de cada tipo Neomicina	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar
PRODIGRIP® (Aventis Pasteur MSD)	Subunidades Adyuvante MF59C.1	Trivalente 7,5µg de cada tipo. Neomicina Kanamicina	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar
VACUNA ANTIGRIPAL FRACCIONADA® (Leti)	Virus fraccionados	Trivalente 15µg de cada tipo Neomicina	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar
VAC ANTIGRIPAL PASTEUR® (Aventis Pasteur MSD)	Virus fraccionados	Trivalente 15µg de cada tipo Neomicina	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar
VITAGRIPE® (Berna)	Virus fraccionados	Trivalente 15µg de cada tipo Neomicina	1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada +2°C / +8°C. No congelar

Inmunogenicidad y eficacia y efectividad

Todas las vacunas, independientemente de su composición, presentan una eficacia aproximada del 70%-90% en la prevención de la enfermedad en niños y adultos jóvenes sanos. Esta discrepancia de resultados es debida a la dificultad de conocer la experiencia inmunológica de la persona vacunada, a las variaciones antigénicas del virus, a los diferentes tipos de vacunas, a la similitud entre el virus vacunal y el virus

salvaje, etcétera. La eficacia vacunal decae con la edad y aunque en los ancianos la prevención de la enfermedad es menor, sí resulta eficaz al conseguir disminuir la tasa de complicaciones y una clara reducción en la incidencia de bronconeumonía, ingresos hospitalarios y mortalidad.

Tras la vacunación los títulos de anticuerpos protectores son detectables a los 10-14 días.

Recomendaciones

El objetivo actual de la vacunación frente a la gripe es proteger a aquellos sujetos con un riesgo elevado de padecer complicaciones, por lo que la vacuna está indicada en:

—Grupos de alto riesgo:

- Personas mayores de 65 años.
- Adultos y niños con enfermedades crónicas del aparato circulatorio, riñón, alteraciones metabólicas (diabetes, insuficiencia renal), hemoglobinopatías, cáncer o inmunosupresión (incluyendo la infección por el HIV).
- Niños y adolescentes (de 6 meses a 18 años) que reciben tratamiento crónico con salicilatos, por el riesgo de Síndrome de Reye
- Adultos y niños con enfermedades crónicas del aparato respiratorio (asma moderada o grave, bronquiectasias, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, hem siderosis pulmonar, bronquitis crónica, sarcoidosis, déficit de alfa-1-antitripsina, enfisema pulmonar congénito, atelectasia lobar, agenesia pulmonar, afecciones neuromusculares que afectan la función pulmonar: distrofia muscular de Duchenne, miastenia gravis, alteraciones miotónicas, etcétera).

—Personas que pueden transmitir la enfermedad a individuos de alto riesgo:

- Empleados de instituciones geriátricas y, en general, cuidadores de personas de alto riesgo.
- Trabajadores sanitarios (hospitalario y ambulatorio) en contacto con pacientes de alto riesgo de infección, incluidos niños.
- Personal docente y cuidadores de guarderías que mantengan un contacto estrecho y mantenido con niños.
- En caso de existir personas de alto riesgo que no puedan ser vacunadas o puedan no responder adecuadamente a la vacunación, es recomendable vacunar a los contactos familiares, incluidos los niños.

Dado que los niños presentan las tasas de ataque más altas en períodos epidémicos y además los menores de 2 años requieren frecuentemente hospitalización, algunos estamentos están valorando la idoneidad de indicar la vacunación antigripal en niños de edad entre 6 y 23 meses (ACIP octubre 2003). Así se reduciría

la morbilidad en niños y serviría para reducir la transmisión del virus y disminuir la mortalidad de la población de riesgo. Por otra parte también se valora (como ya lo han hecho algunas asociaciones científicas) la indicación de la vacunación a partir de los 50 años de edad a toda la población al ser más frecuentes las complicaciones en este grupo de edad (50-65 años) que en los más jóvenes y asociarse mayor prevalencia de factores de riesgo. Asimismo y dado el riesgo relativamente alto de complicaciones y hospitalización en embarazadas también se ha indicado la conveniencia de vacunar a las mujeres en las que coincida el 2.º o 3.º trimestre del embarazo con la temporada gripal.

De todas formas y antes de recomendar estrategias de vacunación universal es necesario medir el beneficio potencial de esta política, puesto que para justificar una vacunación rutinaria de los niños la razón de riesgo/beneficio deberá ser necesariamente alta dada la relativamente pequeña proporción de casos de enfermedad respiratoria grave que son prevenibles, además de lo complicado que resultaría incluir esta vacuna en el intrincado calendario vacunal infantil. Las perspectivas pueden cambiar con las nuevas vacunas atenuadas adaptadas al frío de administración intranasal.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

Se administra una sola dosis anual, idealmente en los meses de septiembre-octubre, pues es rara una actividad vírica significativa antes del mes de noviembre. Los niños menores de 8 años que no han padecido previamente la enfermedad y que no han sido previamente vacunados, requieren dos dosis separadas por 4-6 semanas de intervalo. La pauta según edad se presenta en la **Tabla 3**. La vacunación debe ser anual mientras persistan los motivos que la indiquen.

Tabla 3. Esquema vacunal y tipo de vacuna antigripal según edad

Edad	Dosis	Vía de administración	Número de dosis	Tipo vacuna
6 a 35 meses	0,25 mL	IM	1 - 2 ⁽¹⁾	Virus fraccionados o de subunidades
3 a 8 años	0,5 mL	IM	1 - 2 ⁽¹⁾	Virus fraccionados o de subunidades
9 a 12 años	0,5 mL	IM	1	Virus fraccionados o de subunidades
Adolescentes y adultos	0,5 mL	IM	1	Virus enteros, fraccionados o de subunidades

⁽¹⁾ Dos dosis en niños no vacunados previamente y sin evidencia de haber padecido la enfermedad, separadas cada dosis al menos 4 semanas.

La vía de administración es intramuscular profunda, nunca intravascular. La vacuna debe conservarse entre +2°C y +8°C, y aplicarse a temperatura ambiente. El periodo de validez es de un año.

Reacciones adversas

Son vacunas generalmente bien toleradas, especialmente las que no son de virus enteros. Aparecen síntomas locales leves, sobre todo enrojecimiento hasta en el 30% de los casos, siendo el dolor y la induración menos frecuentes. En menos del 5% de los vacunados se presentan síntomas generales tales como fiebre, mialgia y malestar, que comienzan a las pocas horas después de la vacunación (6-12 horas), desapareciendo espontáneamente en las siguientes 24-48 horas. Las reacciones neurológicas o de hipersensibilidad (urticaria, angioedema, broncospasmo) son excepcionales. Aunque en el año 1976 en Norteamérica, se detectó un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré con el uso de una vacuna monovalente, la vigilancia epidemiológica desde entonces hasta el año 1991 no demostró esta asociación. Sin embargo en un estudio retrospectivo se ha encontrado en las campañas de 1992 al 94 un riesgo relativo de 1,7 en las 6 semanas posteriores en vacunados de la gripe, lo que supone aproximadamente un caso adicional de síndrome de Guillain-Barré por millón de personas vacunadas, por lo que las potenciales ventajas de la vacunación antigripal superan claramente este pequeño riesgo.

Durante la temporada 2000-2001 aparecieron en Canadá un número inusual de conjuntivitis y síntomas respiratorios asociados a la vacunación (la mayoría de los casos a una de las vacunas utilizadas) y existe en el momento actual un sistema de vigilancia en Norteamérica y Europa del llamado Síndrome Oculorespiratorio.

Precauciones y contraindicaciones

- Menores de 6 meses. Aunque no se recomienda su vacunación, existen evidencias de que los niños a los 3 meses ya presentan una respuesta inmune a algunos de los antígenos, pero son necesarios nuevos ensayos clínicos.
- Reacción grave a dosis previas de vacuna antigripal.
- Anafilaxia conocida a algunos de los componentes de la vacuna (antibióticos, alergia al huevo, conservantes, etcétera).
- La lactancia y el embarazo no son contraindicaciones para aplicar la vacuna puesto que no hay evidencia de que la vacuna cause daño al feto, pero, sin embargo, sería prudente no administrarla en el primer trimestre del embarazo, salvo indicación específica.
- En niños con enfermedad febril aguda es aconsejable posponer la vacunación hasta que desaparezcan los síntomas.
- Aunque no esté claramente desaconsejado parece prudente no vacunar en los casos de antecedente de síndrome de Guillain-Barré, dentro de las 6-8 semanas posteriores a una vacunación previa.
- La aparición de un Síndrome Oculorespiratorio a una dosis previa de vacuna, no contraindica la revacunación posterior del individuo.

Interacciones y compatibilidades

Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas (en especial con la anti-neumocócica por la similitud de indicación en ciertos pacientes), aunque en lugares distintos y con jeringas diferentes. Puede administrarse a la vez que el resto de vacunas del calendario vacunal, pero es aconsejable no hacerlo dentro de los tres días siguientes de la aplicación de la mismas, con el fin de evitar dudas sobre la causa de las posibles reacciones adversas que se presenten.

La vacuna puede alterar el aclaramiento hepático de algunos medicamentos de uso común, como la warfarina o la teofilina, pero la significación clínica es poco importante. Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar una respuesta disminuida a la vacunación.

Vacunas no disponibles en España

Vacunas de virus vivos atenuados adaptados al frío (CAIV-T)

La vacuna con el virus de la gripe adaptado al frío (cold adapted influenza virus vaccine, CAIV-T) disponible en los EE UU, es una vacuna antigripal trivalente —contiene dos cepas gripales del tipo A y una cepa del tipo B— de virus vivos, adaptados al frío, sensibles a la temperatura y atenuados.

Se elaboran con cepas maestras a las que se atenúan y adaptan al frío mediante pases en cultivos de huevo embrionado a temperaturas progresivamente decrecientes. Posteriormente se generan cepas resortantes (reasociadas) utilizando los genes de la hemaglutinina y de la neuranimidasa procedentes de la cepa gripal salvaje que corresponde a un determinado año y se seleccionan las cepas reasociadas que contienen los 6 genes internos de la cepa maestra adaptada al frío y los 2 genes que codifican la hemaglutinina y neuranimidasa de la cepa salvaje anual (reasociadas tipo 6:2) (Figura 3). El resultado final es una cepa adaptada al frío por lo que el virus gripal obtenido es capaz de replicarse en las temperaturas relativamente frías de la nariz y de la nasofaringe (25 °C); son sensibles a la temperatura, en el sentido de que no son capaces de replicarse de manera eficaz en la temperatura templada del pulmón (37 °C para el tipo B y 39 °C para el tipo A), y son atenuadas porque el virus no se disemina ni replica en pulmón. Los 6 genes (PB2, PB1, PA, NP, M y NS) de las cepas adaptadas al frío aseguran la atenuación mientras que los genes de la hemaglutinina y neuranimidasa aseguran la inmunogenicidad anual.

La formulación líquida de CAIV-T se mantiene estable entre +2°C y 8°C y se administra intranasalmente mediante una aerosolización con jeringuilla, sin aguja.

Los estudios de inmunogenicidad muestran el desarrollo de respuesta inmune humoral (IgG), local (IgA secretora) y celular. La eficacia en adultos y niños es elevada (70%-90%). La seguridad de la vacuna es buena y la reacción adversa más

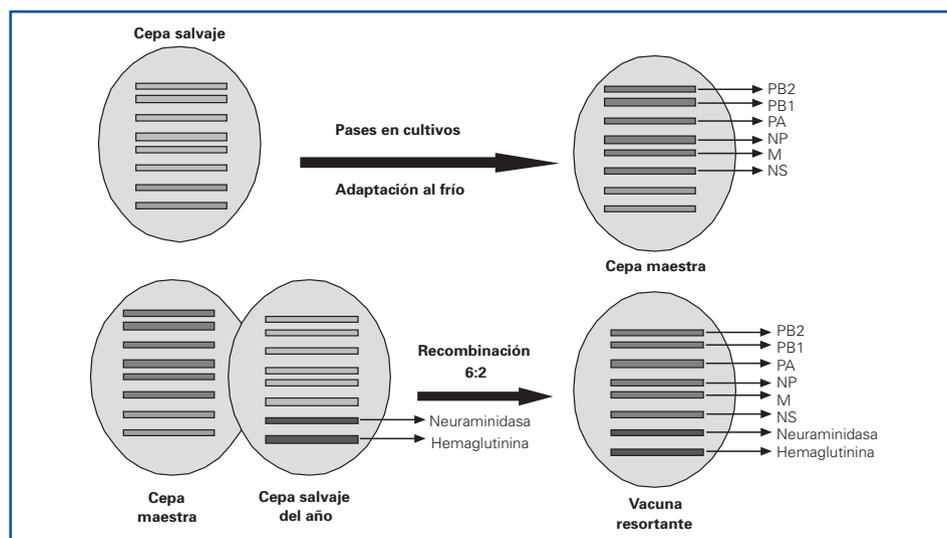


Figura 3. Representación esquemática del procedimiento de obtención de las vacunas antigripales de virus vivos atenuados adaptados al frío (CAIV-T)

frecuentemente comunicada es la rinorrea. En España en un estudio multicéntrico Europeo e Israel se observó en niños entre 6 y 36 meses de edad que acudían a guarderías una tasa de ataque del 42% en los no vacunados y una eficacia protectora en los vacunados con la vacuna atenuada adaptada al frío de administración intranasal del 85%.

Las vacunas con virus de la gripe vivos y adaptados al frío en comparación con las vacunas antigripales de virus inactivados podrían suponer las siguientes **ventajas** potenciales:

- administración intranasal, que no precisa inyección;
- producen respuestas inmunitarias locales y sistémicas que suponen la protección frente a la infección gripal;
- inducción de inmunidad celular (actividad de las células T citotóxicas), que puede contribuir a la recuperación frente a la infección;
- inmunización eficaz de los niños pequeños, que puede reducir la transmisión epidémica de los virus gripales de tipo salvaje en los convivientes y en las personas de edad avanzada y en los enfermos crónicos, que son los que presentan un mayor riesgo de enfermedad grave gripal.

La agencia estadounidense del medicamento (FDA) aprobó el 17 de junio de 2003 la vacuna intranasal de virus vivos atenuados adaptados al frío (FluMist®) del Laboratorio MedImmune Inc., autorizándola para su uso en personas de 5 a 49 años. Por el momento no se ha aprobado para los mayores de 50 años por desconocer su efectividad y seguridad, ni tampoco para los menores de 5 años.

La vacuna esta **contraindicada** en personas inmunodeprimidas, entre ellas las que padecen SIDA, cáncer, o están tomando fármacos que provoquen inmunosupresión, en pacientes con asma, alérgicos a las proteínas del huevo, pacientes con alteraciones metabólicas crónicas diabetes, insuficiencia renal, hemoglobinopatías), personas en tratamiento con salicilatos por la posibilidad de síndrome de Reye, personas con historia previa de síndrome de Guillain-Barré, y en gestantes.

Aunque son previsibles cambios en los dos próximos años, en el momento actual (2004) este tipo de vacuna no se encuentra registrada ni disponible en Europa.

Vacunas antigripales desarrolladas en cultivos celulares

Son vacunas desarrolladas en cultivos celulares (VERO), evitando así los inconvenientes de la producción clásica de las vacunas antigripales en huevos embrionados.

Actuación en situaciones especiales

Los efectos graves de las epidemias de gripe pueden reducirse con programas de vacunación a pacientes de alto riesgo y a las personas que los atienden (familiares, personal sanitario).

Immunoterapia pasiva

No disponible.

Quimioprofilaxis

En caso de epidemia por virus Influenza A estaría indicada la administración de amantadina en las siguientes circunstancias:

- Durante las dos semanas siguientes a la aplicación de la vacuna en pacientes de grupos de riesgo a los que no se administró la vacuna previamente. En niños que necesiten dos dosis en primovacuna, se administrará amantadina durante 6 semanas (desde la administración de la primera dosis hasta 2 semanas después de la segunda).
- Durante la duración de la epidemia en pacientes de grupo de riesgo no inmunizados por contraindicación de la vacuna.
- Trabajadores sanitarios y otro personal socialmente clave para evitar la discontinuidad de los servicios esenciales.

Los nuevos fármacos que actúan inhibiendo la neuraminidasa como zanamivir y oseltamivir, producen moderados beneficios en el tratamiento de la enfermedad no

complicada cuando se administran antes de 48 horas del comienzo de los síntomas. El zanamivir (Relenza®) no está indicado en menores de 12 años (la FDA de EE.UU. tiene aprobada la indicación en el tratamiento a partir de los 7 años) y el oseltamivir (Tamiflu®) está indicado para mayores de 13 años como prevención, y en mayores de 1 año como tratamiento. Así mismo existe algún ensayo clínico que demuestra que el zanamivir en adultos sanos es eficaz y bien tolerado en la prevención de la gripe. (Tablas 4 y 5)

Tabla 4. Fármacos antivirales contra el virus Influenza

Agente antiviral	Nombre comercial	Virus Influenza	Uso aprobado	Edad Tratamiento	Edad Prevención
Amantadina	Symmetrel®	A	Tratamiento Prevención	>1 año	>1 año
Rimantadina	Flumadine®	A	Tratamiento Prevención	Adultos	>1 año
Zanamivir	Relenza®	A y B	Tratamiento	>7 años >12 años	NA
Oseltamivir	Tamiflu®	A y B	Tratamiento Prevención	>1 año	>13 años

NA: No aplicable.

Tabla 5. Indicaciones y posología de los fármacos antigripales

Agente antiviral	Edad (años)			
	1-6	7-9	10-12	>13
Amantadina				
Tratamiento (A)	5 mg/kg/día	5 mg/kg/día	100 mg/12 horas	75 mg/12 horas
Profilaxizs (A)	5 mg/kg/día	5 mg/kg/día	75 mg/12 horas	75 mg/12 horas
Rimantadina				
Tratamiento (A)	NA	NA	NA	100 mg/día
Profilaxizs (A)	5 mg/kg/día	5 mg/kg/día	100 mg/kg/día	100 mg//kg/día
Zanamivir				
Tratamiento (A, B)	NA	10 mg/12 horas	10 mg/12 horas	10 mg/12 horas
Oseltamivir				
Tratamiento (A, B)	30 mg/12 horas	45 mg/12 horas	60 mg/12 horas	75 mg/12 horas
Profilaxizs (A, B)	NA	NA	NA	75 mg/día

NA: No aplicable.

La principal ventaja de los nuevos preparados antigripales frente a la amantadina es su actividad para el virus Influenza B, estando el resto de los beneficios que se les atribuyen, pendientes de confirmar cuando se tenga una mayor experiencia. Un reciente metanálisis concluye que hay evidencia de que tanto oseltamivir como zanamivir son clínicamente efectivos para tratar y prevenir la gripe. Solamente zanamivir y amantadina están aprobados en España.

Comentarios

Debe tenerse en cuenta que la vacuna de la gripe solamente previene frente a la enfermedad causada por serotipos y subtipos del virus Influenza similares a los contenidos en la vacuna; otras enfermedades causadas por microorganismos con capacidad de producir síntomas similares o incluso otros serotipos o subtipos gripales diferentes a los contenidos en la vacuna no se previenen por la vacunación antigripal, por lo que los pacientes deben ser advertidos ya que pueden perder confianza en la eficacia de la misma. Puesto que las indicaciones son similares a las de la vacuna neumocócica en ciertos grupos de pacientes, es conveniente aplicarlas en la misma visita y tener en cuenta que la vacuna de la gripe se administra todos los años, mientras que la vacunación contra el neumococo una sola vez.

Hay que resaltar que los agentes antivirales no deben reemplazar a las vacunas como medida preventiva prioritaria.

Bibliografía

- BELSHE RB, MENDELMAN PM, TREANOR J et al.: «The efficacy of live attenuated, cold-adapted trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children», *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-1412.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices». *MMWR* 2003; 52 (RR08); 1-34.
- Centers for Disease Control & Prevention. «Using live, attenuated Influenza vaccine for prevention and control of Influenza. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 2003; 52 (RR-13): 1-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Severe Morbidity and Mortality Associated with Influenza in Children and Young Adults. Michigan, 2003». *MMWR* 2003; 52(35): 837-840.
- DOOLEY M, GOA KL. «Adjuvanted Influenza Vaccine». *Biodrugs* 2000; 14(1):61-69.
- FEDSON DS. «Pandemic Influenza and the Global Vaccine Supply». *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1552-1561.
- FORD ES, MANNINO DM, WILLIAMS SG. «Findings from the 1999-2001 National Health Interview Surveys», *Chest* 2003; 124: 783-789.
- GOLDSTEIN L. «Safety and efficacy of Influenza vaccine in children». *An Pharmacother* 2003; 37: 1712-1715.

- IZURIETA HS, THOMPSON WW, KRAMAZ P, et al.: «Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children». *N Engl J Med* 2000; 342: 232-239.
- MORAGA FA, CAMPINS M. «Importancia de la gripe en el niño. Vacuna antigripal intranasal: ¿Otra inmunización sistemática?». *An Esp Pediatr* 2000; 53: 299-304.
- National Advisory Committee on Immunization (ACS). «Statement on influenza vaccination for the 2003-2004 season». *CCDR* 2003; 29: 1-20.
- NEUZIL KM, MELLEEN BG, WRIGHT PF, MITCHEL EF, GRIFFIN MR: «The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visit, and courses of antibiotics in children». *N Engl J Med* 2000; 342: 225-231.
- NEUZIL KM, EDWARDS KM. «Influenza vaccines in children». *Sem Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 174-181.
- NICHOL KL, MENDELMAN PM, MALLONS KP et al.: «Effectiveness of live. Attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy working adults». *JAMA* 1999; 282:137-144.
- ORTIZ DE LEJARAZU R, EIROS.CROSS JM. «Hacia una vacunación sistemática de la gripe?». *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 340-341.
- OSTERHAUS ADME, PALACHE AM, PEIRIS JSM, SAVY VL, STÖHR K (edited by). «Special issue: influenza vaccine». *Vaccine* 2003; 21: 1743-1803.
- PIEDRA PA, YAN L, KOTLOFF K, ZANGWILL K, BERNSTEIN DI, KING J, TREANOR J, MUNOZ F, WOLFF M, CHO I, MENDELMAN PM, CORDOVA J, ROBERT B. BELSHE RB. «Safety of the trivalent, cold-adapted Influenza vaccine in preschool-aged children». *Pediatrics* 2002; 110: 662- 672.
- POLAND GA, HALL CB: «Inmunización frente a la gripe de los niños en edad escolar: ¿podemos interrumpir las epidemias comunitarias?». *Pediatrics* (ed. Esp.) 1999; 47:353-355.
- REICHERT TA, SUGAYA N, FEDSON DS, GLEZEN P, SIMONSEN L, TASHIRO M. «The japa-nesse experience with vaccinating schoolchildren against influenza». *N Engl J Med* 2001; 344:889-896.
- RENNELS MB, CODY H, and the Committee on Infectious Diseases Technical Report: «Reduction of the Influenza burden in children». *Pediatrics* 2002; 110: e80.
- SQUARCIONE S, SGRICIA S, BIASIO LR, PERINETTI E. «Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects». *Vaccine* 2003; 21: 1268-1274.
- VESIKARI T, ARÍSTEGUI J, ASHKENAZI S, FLEMING DM, VERTRUYEN JP, RAPPAPORT R, SKINNER J, et al. «Efficacy of a live attenuated influenza vaccine in children aged 6 to< 36 months attending day care centers in Europe and Israel against community acquired culture confirmed influenza». *Congreso Internacional de gripe. Okinawa, Noviembre 2003. libro de abstracts* pág. 51, n.º W07-5.
- World Health Organization. «Influenza vaccines. WHO position paper». *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77: 229-240.
- World Health Organization. «Draft WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics». *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77: 394-404.

Información sobre la gripe en España

Informe sobre vigilancia de la gripe. España. Temporada 1998-1999
(<http://193.146.50.130/ve/gri9899.pdf>)

Informe sobre vigilancia de la gripe. España. Temporada 1999-2000
(<http://cne.isciii.es/ve/gri9900.pdf>)
Informe sobre vigilancia de la gripe. España. Temporada 2000-2001.
(<http://cne.isciii.es/ve/gri0001.pdf>)
Informe sobre vigilancia de la gripe. España. Temporada 2001-2002.
(<http://cne.isciii.es/ve/gri0102.pdf>)
Informe sobre vigilancia de la gripe. España. Temporada 2002-2003
(<http://cne.isciii.es/ve/gri0203.PDF>)
Actividad gripal en el mundo. OMS
(<http://www.who.int/emc/diseases/flu/country.html>)
Actividad gripal en Europa. EISS
(<http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin.cgi>)

Recursos en Internet

<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluivirus.htm>
<http://www.cdc.gov/od/nvpo/pandemics/default.htm>
<http://www.eiss.org/index.cgi>
<http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en/>
<http://www.influenza.cpha.ca/english/start.htm>
<http://www.cdc.gov/flu>
<http://rhone.b3e.jussieu.fr/flunet/www/>
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5208.pdf>
http://www.lasvacunas.org/cursos/gripe_9_la_gripe_en_los_ninos.asp
http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/chpt05_influenza.pdf
<http://www.gripe.es>
<http://cne.isciii.es/ve/ve.htm>
<http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en/>
<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2000/wer7535.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/gripe.jsp?pagina=1>

Preguntas

¿Qué se entiende por deslizamientos antigénicos («antigenic drift») de los virus influenza?

El virus de la gripe tiene la característica de presentar periódicamente modificaciones de diferente grado de intensidad en su estructura antigénica, dando lugar a cambios genéticos menores que modifican su estructura antigénica; son los llamados **deslizamientos antigénicos** («antigenic drift»). Estos cambios antigénicos menores ocurren por mutaciones puntuales y obligan a la reformulación periódica de la composición de la vacuna gripal en uso.

¿Qué se entiende por saltos antigénicos («antigenic shift») de los virus influenza?

A intervalos irregulares, pero menos frecuentes en el tiempo que en el supuesto anterior, los virus gripales pueden sufrir cambios genéticos mayores, o **saltos antigénicos («antigenic shift»)** que modifican grandemente su composición antigénica. Estos cambios mayores ocurren cuando se produce una recombinación genética entre distintos subtipos de virus gripales que afectan al hombre y a los animales, dando lugar a la aparición de grandes pandemias, como la pandemia de **gripe española** (1918) por una cepa de virus Influenza A subtipo H1N1, la pandemia de **gripe asiática** en 1957 producidas por el subtipo H2N2, y la **gripe de Hong Kong** producida por el subtipo H3N2 en 1968.

¿Qué es la gripe aviar en humanos?

Es el desarrollo de enfermedad gripal en humanos, con síntomas oculo-respiratorios y que cursa con elevada mortalidad, producida por virus influenza de origen aviar. Las principales cepas de virus aviares implicadas históricamente en esta afección humana han sido las cepas de virus influenza A subtipos H7N7, H5N1, H9N2, H7N3 y H5N7.

¿Qué se entiende por vacunas de virus vivos atenuados adaptados al frío (CAIV-T)?

Son vacunas de virus influenza vivos que se atenúan y adaptan al frío mediante pases en cultivos de huevo embrionado a temperaturas progresivamente decrecientes. Posteriormente se recombinan con cepas gripales salvajes utilizando los genes de la hemaglutinina y de la neuranimidasa procedentes de la cepa salvaje que corresponde a un determinado año. El resultado final es una cepa adaptada al frío por lo que el virus gripal obtenido es capaz de replicarse en las temperaturas relativamente frías de la nariz y de la nasofaringe (25°C), pero incapaces de replicarse de manera eficaz a la temperatura más elevada del pulmón. Este tipo de vacuna antigripal está disponible en los EE.UU. y se administra por vía intranasal.

Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

Javier Diez Domingo

Microorganismo causal

Haemophilus influenzae (Hi) es un cocobacilo pleomórfico gramnegativo. Algunos poseen una cápsula externa de polisacáridos (tipables) que le confiere propiedades anti-complementarias y antifagocitarias, lo que favorece la diseminación hematógena y por lo que son responsables de las infecciones invasoras por *H. influenzae* (meningitis, epiglotitis, celulitis, neumonía bacteriémica, pericarditis, artritis, bacteriemia, empiema y osteomielitis). Según las características bioquímicas de las cápsulas se describen 6 tipos antigénicos diferentes (a, b, c, d, e, f). Existen cepas sin cápsula (no tipables) que provocan fundamentalmente enfermedades localizadas en vías respiratorias superiores (rinofaringitis, otitis, sinusitis) e inferiores (bronquitis). El 90-95% de las enfermedades invasoras por *H. influenzae* corresponden al serotipo b, cuya cápsula esta constituida por el polirribosil-ribitol-fosfato (PRP). Estudios sobre la actividad metabólica y las proteínas de membrana externa del Hib han permitido la clasificación en 8 biotipos (I-VIII). En nuestro medio más del 40% de las cepas de Hib son productoras de betalactamasas.

Epidemiología

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) coloniza el tracto respiratorio superior del ser humano y su transmisión se produce de persona a persona, por contacto directo o bien por aerosolización de gotitas y secreciones nasofaríngeas. La prevalencia de portadores en la población general, previa a la vacunación universal, se describió entre el 1 y el 5%, siendo mayor en niños de 5 a 10 años. Tras un periodo de colonización faríngea, de duración variable de semanas a pocos meses, una minoría de sujetos son invadidos, provocando una enfermedad invasora. La enfermedad es universal, afectando a todos los países del mundo. La incidencia en la era prevacunal presentaba pocas variaciones interanuales dentro de la misma zona geográfica. Actualmente en los países donde existe vacunación universal la incidencia es mínima y hay tendencia a la erradicación de la enfermedad ya que el único reservorio es el hombre.

Se han descrito factores de riesgo de sufrir una enfermedad invasora dependientes de una mayor susceptibilidad individual a la infección o por un aumento de exposición al microorganismo.

Los dos factores más importantes que incrementan las susceptibilidad a la infección son los trastornos inmunitarios (pacientes con leucemias u otros procesos neoplásicos en tratamiento inmunosupresor, déficit de complemento, asplenia anatómica o funcional, esplenectomía, anemia de células falciformes, inmunodeficiencias primarias o adquiridas —SIDA—) y la edad del paciente, siendo éste el mayor factor de riesgo. El 95% de las infecciones sistémicas por Hib se producen en niños menores de 5 años y el 80% de los casos son menores de 2 años. Esto tiene relación con la capacidad del sistema inmune de producir anticuerpos frente al polisacárido capsular del Hib. El recién nacido hasta los 2 ó 3 meses de edad se encuentra habitualmente protegido por los anticuerpos maternos transferidos por vía transplacentaria y es a partir de esa edad cuando la incidencia de la enfermedad aumenta hasta los 5 años, edad en la que se desarrolla la inmunidad natural contra el Hib como consecuencia de la adquisición de un nivel protector de anticuerpos anti-PRP debido al contacto con el microorganismo por su previo estado de portador nasofaríngeo o por infecciones previas.

Otros factores, tales como ser fumador pasivo, la alimentación artificial y pertenecer a determinados grupos étnicos (esquimales, apaches, navajos, aborígenes australianos, etcétera) han sido relacionados con un aumento en la susceptibilidad a la infección por Hib, pero su importancia es menor. En España se ha relacionado un aumento de susceptibilidad con ser fumador pasivo.

La asistencia a guarderías, el hacinamiento doméstico (seis o más miembros en la familia), la existencia de hermanos menores de 7 años o el ser gemelo de otro representan, en muchos de los estudios realizados, un riesgo incrementado a padecer una infección por Hib por incremento del riesgo de exposición al germen. En España únicamente el hacinamiento, con más de 4 personas en el domicilio, se ha relacionado con un incremento de riesgo (ORa: 3,72)

Antes de la introducción de la vacunación las tasas de incidencia de enfermedad invasora por Hib eran muy variables según zonas geográficas, oscilando, en términos generales, entre 15 y 120 casos/100.000 niños menores de 5 años, según los diferentes países. Según estimaciones de la OMS, antes de la época prevacunal el Hib era responsable de 445.000 casos anuales de enfermedad invasora en menores de 5 años de edad en todo el mundo, con más de 350.000 casos de meningitis que ocasionaban 115.000 muertes/año, con lo que se configuraba como el agente etiológico más frecuente de meningitis bacteriana en menores de 5 años de edad en muchos de los países desarrollados.

En España no hay datos fidedignos de la incidencia de la enfermedad invasora por Hib en la época prevacunal. Estudios retrospectivos, con todas sus limitaciones, demuestran una incidencia variable entre áreas geográficas, con cifras que varían desde 9,6 a 33/100.000 menores de 5 años de edad de enfermedad invasora y entre 7,6 y 24/100.000 menores de 5 años para la meningitis por Hib.

La incidencia de enfermedad invasora causada por Hib ha disminuido espectacularmente desde la introducción de las vacunas conjugadas contra Hib en aquellos países en los que se ha aplicado masivamente integrándola en el calendario vacunal. El comienzo de la vacunación en España no fue sistemático, de forma que los pediatras recomendaban la vacunación antes de ser financiada por el estado, demostrándose que, incluso de esta forma, tuvo un gran impacto comunitario.

Manifestaciones clínicas

En el sujeto susceptible el Hib coloniza la orofaringe y dependiendo de las circunstancias inmunológicas del niño éste se convertirá en un portador asintomático, presentará una infección localizada por contigüidad (otitis, rinofaringitis, bronquitis, etcétera) o se producirá una diseminación hematógena del microorganismo. Si el niño carece de un nivel protector de anticuerpos antiPRP, la bacteriemia progresará dando lugar a infecciones localizadas secundarias (meningitis, epiglotitis, celulitis, neumonía, pericarditis, osteo-artritis, etcétera) de las que las meningitis son las más frecuentes (2/3 de los casos de enfermedad invasora).

La **meningitis** por Hib no presenta características clínicas diferenciales del resto de las meningitis bacterianas de la infancia. La edad de máxima incidencia oscila entre los 3-24 meses de edad. Presentan secuelas aproximadamente el 15% de los casos, el 10% complicaciones y con una mortalidad del 3,5%. El diagnóstico es exclusivamente microbiológico con aislamiento en LCR o en sangre del Hib. Las técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido (látex, ELISA, contraimmunoelectroforesis) son muy útiles. Recientemente se ha incorporado el test diagnóstico directo por PCR a partir de muestras de LCR. Pueden detectarse falsos positivos en diagnóstico del tipo capsular de los aislados de Hi, por ello, y en la época vacunal, se debe considerar un fallo vacunal únicamente cuando se ha analizado el genotipo del Hi mediante PCR.

La **epiglotitis** por Hib se presenta característicamente en niños más mayores (18 a 24 meses) y presenta extrema gravedad. El inicio es brusco, con fiebre elevada, y síntomas de obstrucción respiratoria alta de rápida progresión, acompañado de gran postración. La muerte suele producirse por obstrucción respiratoria grave no corregida, septicemia o por paro cardiorrespiratorio. La epiglotis durante la intubación se visualiza roja y edematosa, con obstrucción casi completa de la luz. El diagnóstico es microbiológico. Debido a que es una enfermedad bacteriémica puede asociarse a meningitis en el mismo paciente.

Las restantes formas de enfermedad invasora por Hib (neumonía, artritis, celulitis, etcétera) no presentan características clínicas diferenciales de interés cuando se comparan con otras etiologías. El diagnóstico es microbiológico y no debe olvidarse que pueden coexistir con otras localizaciones (meningitis) en un mismo paciente.

Vacunas contra el Hib

El conocimiento de que los anticuerpos anti-PRP protegen contra la enfermedad invasora por Hib dio lugar a la producción de la primera vacuna contra el Hib, que estaba constituida exclusivamente por el polisacárido capsular PRP purificado que demostró una eficacia protectora cercana al 90% en niños mayores de 18 meses de edad, pero resultó ser escasamente inmunogénica en los menores de esa edad, que son precisamente los niños con más alto riesgo de padecer la enfermedad.

El motivo de la falta de inmunogenicidad del PRP en niños por debajo de los 18 meses es que el polisacárido capsular PRP, al igual que todos los polisacáridos, es un antígeno timo-independiente, es decir, no tiene la capacidad de activar de manera eficaz a los linfocitos T cooperadores y por consiguiente su inmunogenicidad es débil siendo además de maduración tardía en el desarrollo ontogénico y no induce memoria inmunológica. Con el fin de obviar estos inconvenientes y poder conseguir una vacuna anti-Hib inmunógena en los niños menores de 18 meses, se procedió a unir (conjuguar) el PRP con una fracción proteica (proteína transportadora) que posibilitara transformar el comportamiento timoindependiente del polisacárido en timodependiente (polisacárido + proteína) y de esta forma conseguir una elevada respuesta inmunogénica ya a partir de los 2 meses de edad, a la vez que permitiría una respuesta anamnésica de anticuerpos (memoria inmunológica) cuando se administran dosis de refuerzo. Estas nuevas vacunas se conocen con el nombre de vacunas conjugadas de Hib. Los distintos tipos de vacunas conjugadas existentes difieren en el tamaño y contenido de polisacárido PRP, en el tipo y contenido de proteína transportadora, y en el mecanismo químico de la unión entre ambos, siendo generalmente de similar eficacia y seguridad.

Tipos de vacunas de Hib

Existen diferentes vacunas conjugadas de Hib cuyas diferencias vienen determinadas por la proteína transportadora, por el método de unión que se establece entre la proteína-polisacárido y por el tamaño y características del polisacárido (PRP). También se diferencian por el tipo de conservante y en la forma de presentación (líquida o liofilizada). Las disponibles en España poseen, como transportador, bien toxoide tetánico o toxina diftérica mutante (CRM₁₉₇), mostrándose en la **Tabla 1** las principales características de estas vacunas. Existen otras dos vacunas conjugadas con toxoide diftérico y con proteína de membrana externa de meningococo B, con diferencias también en el método de unión y el tamaño y tipo de polisacárido. Éstas no están disponibles en España, y presentan inmunogenicidad y dosificaciones diferentes.

En España existen preparados de **vacunas combinadas** tetravalentes que combinan la vacuna Hib con DTPe y DTPa, pentavalentes que contienen DTPa-Hib-VPI y hexavalentes que a ésta última combinación añaden hepatitis B (**Tabla 2**). También existen dos mezclas autorizadas de especialidades farmacéuticas; una mezclando DTPe-HB

(Tritanrix-HepB) y Hib (Hiberix) y otra con la mezcla de DTPe (Anatoxal DiTePer, Berna) y Hib (Hibtiter).

Tabla 1. Vacunas conjugadas de *H. influenzae* b disponibles en España

Vacuna (Siglas) Laboratorio	Tipo de vacuna	Composición	Presentación Administración	Conservación
Hib-TITER* (PRP-CRM197) Wyeth-Lederle	Conjugada conmutante no tóxica de difteria (Oligosacárido)	—PRP: 10 mcg —Proteína CRM ₁₉₇ : 25 mcg —CINa: 4,5 mg —Agua: c.s.p. 0,5 mL	Líquida Dosis = 0,5 mL IM	+2°C/+8°C No congelar
Act-HIB (PRP-T) Aventis Pasteur MSD	Conjugada con toxoide tetánico (Polisacárido)	—PRP: 10 mcg —Toxoide tetánico: 24 mcg —Sacarosa: 42,5 mg —Trometamol: 0,6 mg —CINa: 2 mg —Agua: c.s.p. 0,5 mL	Liofilizada Dosis = 0,5 mL IM	+2°C/+8°C No congelar
Hiberix ** (PRP-T) GlaxoSmithKline	Conjugada con toxoide tetánico (Polisacárido)	—PRP: 10 mcg —Toxoide tetánico: 30 mcg —Lactosa: 10 mg —CINa: 4,5 mg —Agua: c.s.p. 0,5 mL	Liofilizada Dosis = 0,5 mL IM	+2°C/+8°C No congelar

* Puede mezclarse el contenido líquido de ella con la vacuna DTPe (Anatoxal DiTePer, del laboratorio Berna) para aplicar 1 mL.

** Puede mezclarse para reconstituir el vial liofilizado de ella con la vacuna líquida DTPe HB (Tritanrix-HB, del laboratorio GlaxoSmithKline) para aplicar sólo 0,5 mL.

Tabla 2. Vacunas combinadas de *H. influenzae* b disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación Dosis Administración	Conservación
Tetract-HIB® (Aventis Pasteur MSD)	Toxoide diftérico purificado adsorbido >= 30 UI Toxoide tetánico purificado adsorbido = 60 UI B. pertussis inactivadas adsorbidas >= 4UI PRP-T ⁽²⁾ 10 mcg Al. ++ hidróxido <= 0,625 mg. Trometamol 0,6 mg Sacarosa 42,5 mg. Tiomersal <= 0,005 mg. CINa 0,9% Agua c.s.p. 0,5 mL	Jeringa precargada con la DTPe líquida. Hib liofilizado 1 dosis = 0,5 mL IM	+2° C/+8° C No congelar
Infanrix-Hib® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico purificado adsorbido >=30 UI. Toxoide tetánico purificado adsorbido ->= 40 UI TP 25 mcg. FHA 25 mcg. PRN 8 mcg PRP-T ⁽²⁾ 10 mcg Al. +++ hidróxido 0,5 mg. 2-fenoxietanol 2,5 mg Cloruro sódico. Formaldehído. Polisorbato 80 Agua: c.s.p. 0,5 mL	Jeringa precargada con la DTPa líquida. Hib liofilizado 1 dosis = 0,5 mL IM	+2° C/+8° C No congelar

Tabla 2 (continuación)

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación Dosis Administración	Conservación
Infanrix-IPV + Hib® (GlaxoSmithKline)	Igual que Infanrix-Hib, más Poliovirus inactivados tipo 1: 40 U D-a ⁽¹⁾ , tipo 2: 8 U D-a tipo 3: 32 U D-a Estreptomina <1 mcg. Neomicina <100 mcg. Polimixina. Lactosa: 10 mg. CINA: 4,5 mg. Agua: c.s.p. 0,5 mL	Jeringa precargada con la DTPa-VPI líquida. Hib liofilizado 1 dosis = 0,5 mL IM	+2° C/+8° C No congelar
Pentavac® (Aventis Pasteur MSD)	Poliovirus inactivados tipo 1: 40 U D-a ⁽¹⁾ . tipo 2: 8 U D-a tipo 3: 32 U D-a Toxoide diftérico >=30 UI Toxoide tetánico >40 UI TP 25 mcg. FHA 25 mcg. PRP-T ⁽²⁾ 10 mcg. Hidróxido de aluminio. Formaldehído. 2-fenoxietanol. Trometamol. Sacarosa. Medio 199 ⁽³⁾ Agua: c.s.p. 0,5 mL	Jeringa precargada con la DTPa-VPI líquida. Hib liofilizado 1 dosis = 0,5 mL IM	+2° C/+8° C No congelar
Hexavac® (Aventis Pasteur MSD)	Poliovirus inactivados tipo 1, 2 y 3 igual que Pentavac Toxoide diftérico >= 20 UI. Toxoide tetánico >40 UI TP 25 mcg. FHA 25 mcg. HBsAg 5 mcg. PRP-T ⁽²⁾ 12 mcg. Hidróxido de aluminio 0,3 mg. Trometamol. Sacarosa. Medio 199 ⁽³⁾ . Agua: c.s.p. 0,5 mL	Solución líquida. Jeringa precargada 1 dosis = 0,5 mL IM	+2° C/+8° C No congelar
Infanrix Hexa® (GlaxoSmithKline)	Poliovirus inactivados tipo 1: 40 U D-a ⁽¹⁾ . tipo 2: 8 U D-a. tipo 3: 32 U D-a. Estreptomina <1 mcg. Neomicina <100 mcg. Polimixina. Toxoide diftérico >30 UI. Toxoide tetánico >40 UI. TP 25 mcg. FHA 25 mcg. PRN 8 mcg. HBsAg 10 mcg. PRP-T ⁽²⁾ 10 mcg. Hidróxido de aluminio. Medio 199 ⁽³⁾ . 2- fenoxietanol. Cloruro sódico. Lactosa. Agua: c.s.p. 0,5 mL	Jeringa precargada con la DTPa-VPI-HB líquida. Hib liofilizado 1 dosis = 0,5 mL IM	+2° C/+8° C No congelar

⁽¹⁾ U D-a: unidades D-antigénicas.

⁽²⁾ PRP-T: polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína de toxoide tetánico.

⁽³⁾ Medio 199: mezcla de aminoácidos, sales minerales, vitaminas y otras sustancias diluidas en agua para inyección.

En otros países hay otros preparados tetravalentes que asocian el Hib con la DTPa (TriHIBit, Connaught/Merieux; Tetravac, Aventis Pasteur MSD; Actacel, Pasteur/Connaught), vacunas pentavalentes que asocian el Hib con la DTPe-VPI (Pentacoq, Aventis Pasteur MSD; Pentact-Hib, Aventis Pasteur MSD) y pentavalentes de DTPa-VPI-Hib (Pentacel, Pasteur/Connaught). Existe igualmente una vacuna combinada que asocia hepatitis B y Hib (Comvax, Merck Sharp & Dome).

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Las vacunas conjugadas de Hib son altamente inmunogénicas y eficaces. En los estudios en niños sanos vacunados a partir de los dos meses de edad con 3 dosis de vacuna se observa una respuesta superior al 95% y 90% de niños con títulos de anti-PRP >0,15 mcg/mL (protección inmediata) y >1 mcg/mL (protección a largo plazo), respectivamente. También las vacunas conjugadas de Hib son inmunógenas en algunos pacientes inmunodeprimidos con alto riesgo de padecer enfermedad invasora (esplenectomizados, leucémicos, pacientes afectados de anemia de células falciformes, etcétera.); sin embargo, en pacientes con infección HIV la inmunogenicidad de la vacuna varía según el estadio de la infección y el grado de inmunodepresión.

En la actualidad se considera que tanto o más importante que el nivel de anticuerpos obtenidos tras la vacuna es el estímulo de la memoria inmunológica, de forma que niños con niveles de anticuerpos bajos están protegidos si ante el contacto con el polisacárido de la cápsula del Hib organiza una respuesta inmunitaria secundaria.

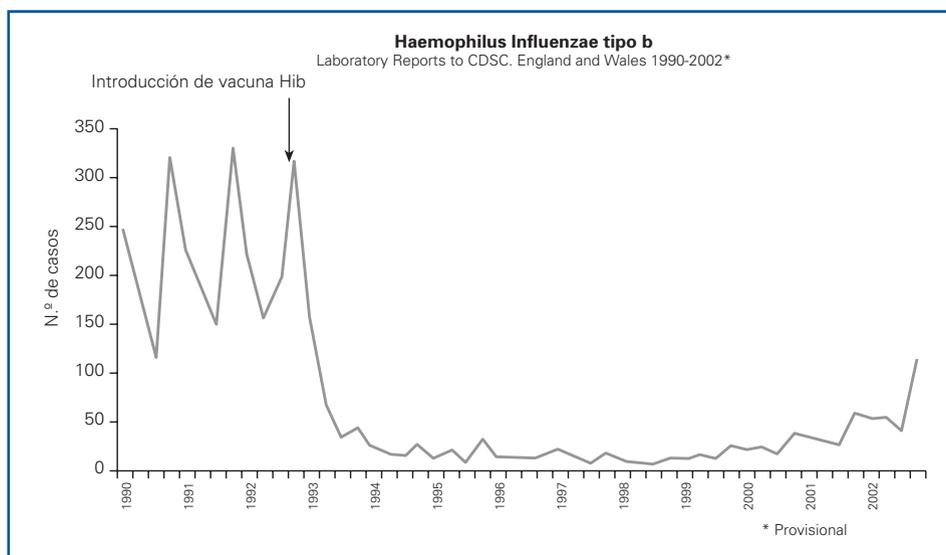
La combinación de vacunas DTPa y Hib provoca una menor seroconversión tras la fase primaria, que es independiente de la proteína transportadora de la vacuna Hib, o de las fracciones antigénicas de la tos ferina, pero se estimula la memoria inmunológica. La avidez de los anticuerpos generados (que se relaciona con la capacidad bactericida de los anticuerpos) no se modifica con el tipo de vacuna usado en la primovacunación, separada o combinada con DTPa. Además tampoco hay diferencia funcional entre los tipos de IgG que se produce, ya que en la respuesta anamnésica se produce fundamentalmente IgG1, con mucha mayor capacidad bactericida y opsonizante que la IgG2. La opsonofagocitosis tampoco varía con el tipo de vacuna usado. Por tanto los datos inmunitarios que se tienen, muestran que la combinación de polisacáridos de Hib conjugados con vacunas DTPa no interfiere con la calidad de los anticuerpos que se producen tras la primovacunación o tras la dosis de revacunación.

Las vacunas conjugadas de Hib producen una reducción de la tasa de portadores nasofaríngeos de Hib en la comunidad, instaurándose una inmunidad colectiva o inmunidad de grupo. Parece ser que esta reducción en el número de portadores nasofaríngeos de Hib es debida a la prevención de la colonización nasofaríngea por Hib mediante dos mecanismos combinados; por una parte debido a la producción local de anticuerpos anti-PRP del tipo de IgA secretora y por otra parte por la existencia en saliva de anticuerpos específicos de tipo IgG derivados del suero y cuyas concentraciones (suero/saliva) están correlacionadas. Todo ello indica que la eficacia vacunal no radica únicamente en el nivel de anticuerpos séricos alcanzado, sino en el desarrollo de memoria inmunológica generada por la respuesta inmune celular y en el establecimiento de inmunidad de grupo en la comunidad.

La efectividad de las vacunas conjugadas de Hib es cercana al 100% y el uso sistemático de vacunas conjugadas contra Hib ha conducido a la virtual desaparición

de las infecciones invasoras causadas por este agente. Algunas preocupaciones iniciales, como la posibilidad de un aumento de los casos de enfermedad causados por serotipos diferentes al b, o por cepas no capsuladas de *Haemophilus influenzae*, han quedado disipadas tras varios años de uso amplio de estos productos en países que cuentan con estrictos sistemas de vigilancia.

En las comunidades donde se ha introducido sistemáticamente la vacuna combinada con DTPa se mantiene una efectividad muy alta, no observándose aumento del número de casos de enfermedad cuando se administran 4 dosis. En el Reino Unido, donde utilizan tres dosis con un calendario acelerado (2, 3, y 4 meses) desde 1992, hubo una disminución del 98% de casos, sin embargo a partir de 1998 se observa un incremento de la incidencia de enfermedad invasora (**Figura 1**), siendo un factor de riesgo de fallo vacunal la utilización de al menos dos dosis de vacuna combinada con la fracción acelular de la tos ferina. Además del incremento de infecciones en niños pequeños, se ha descrito un aumento del número de casos en adultos (>15 años), se ha propuesto que, en condiciones de un sistema de vigilancia epidemiológico similar a lo largo del tiempo, este aumento se debería a la pérdida de la inmunidad en el adulto, y en el momento de aparición de la circulación del microorganismo, éstos serían más susceptibles actualmente que lo eran en la época prevacunación. Hay que destacar que con la pauta de vacunación de Gran Bretaña, los niveles de anticuerpos obtenidos eran inferiores a los obtenidos con la



Disponible: http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/haemophilus_influenzae/Hib_labrep_Eng_Wal_1990_2002.htm

Figura 1. Número de casos comunicados al CDSC en Inglaterra y País de Gales 1990-2002

pauta de 2, 4 y 6 meses, y además carecían de dosis de revacunación a los 18 meses. Por todos estos hallazgos en 2003 se va a proceder allí a un programa de revacunación de todos los niños entre los 6 meses y los 4 años de vida con el objetivo de erradicar de nuevo la circulación del microorganismo de la comunidad. Este incremento de casos no se observa en los países que utilizan 4 dosis de vacuna Hib combinada con tosferina (DTPa) acelular, por lo que parece recomendable continuar con esta pauta.

Recomendaciones

La vacunación contra el Hib está indicada en todo niño sano de edad comprendida entre los 2 meses y los 5 años, ya que es la pertenencia a este rango de edad el factor de riesgo más importante en la adquisición de una infección invasora por Hib. También deben ser vacunados los niños mayores de 5 años incluidos en algunos de los siguientes grupos: niños con asplenia, anemia falciforme o inmunodeficiencias congénitas, los niños infectados por HIV (asintomáticos o sintomáticos) y los niños que se encuentren en situaciones específicas de las cuales se desprenda una inmunosupresión (trasplante), quimioterapia antineoplásica, tratamiento prolongado con glucocorticoides a dosis altas por vía sistémica.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

En España todas las CC.AA. tienen incluida la vacunación contra el Hib en el calendario vacunal. En 2004 todas las CC.AA. administran 4 dosis (esquema 2, 4, 6 y 18 meses de edad). En el ámbito internacional algunos países utilizan pautas vacunales contra el Hib de 3 dosis (Reino Unido, Irlanda y Chile utilizan las 3 dosis en primovacunación en el primer año de vida, mientras que Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia utilizan 2 dosis en primovacunación y una tercera dosis de refuerzo 4-14 meses después). El resto de países que vacunan contra el Hib en calendario vacunal, utilizan pautas de 4 dosis (tres de primovacunación y una dosis de refuerzo varios meses después).

La vacuna de Hib se administra, hoy en día, combinada con las vacunas DTPe/DTPa y próximamente con la polio inactivada y hepatitis B; y se pueden administrar simultáneamente con la vacuna meningocócica C conjugada y la triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis), pero utilizando en este caso lugares anatómicos y jeringas diferentes.

Los niños no vacunados que presenten una enfermedad invasora por Hib, si son menores de 24 meses, deben ser vacunados tras la enfermedad según la pauta de acuerdo con la edad. Si son mayores de 24 meses no precisan vacunación, ya que el padecimiento de la enfermedad a partir de esa edad les induce una respuesta inmunitaria eficaz.

En caso de un niño no vacunado, debe vacunarse, preferiblemente con vacunas combinadas, según el siguiente esquema general: si es menor de 11 meses comenzar una pauta de 3 dosis de primovacuna, se revacunarán a los 15-18 meses si al comienzo de la vacunación el niño tenía menos de 6 meses. Posteriormente se requiere una dosis de vacuna de Hib. Esta pauta puede modificarse según requerimientos de otras vacunas incluidas en las vacunas combinadas. Si se utilizan vacunas contra el Hib no combinadas las pautas de vacunación según edad y tipo de vacuna utilizado se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pautas de vacunación contra *H. influenzae* tipo b según edad y tipos de vacunas existentes en España

Nombre comercial de la vacuna	Edad de inicio de vacunación	N.º dosis / intervalo	Dosis de refuerzo
HibTITER®	3-6 meses	3 dosis/6-8 semanas	A los 15-18 meses
	7-11 meses	3 dosis/4-8 semanas	No
	12-14 meses	2 dosis/4-8 semanas	No
	15-60 meses	1 dosis	No
Act-HIB®	2-5 meses	3 dosis/4-8 semanas	A los 15-18 meses
Hiberix®	6-12 meses	2 dosis/4-8 semanas	A los 15-18 meses
	> 12-60 meses	1 dosis	No

Reacciones adversas

Las reacciones locales (dolor, eritema, induración) y generales (fiebre, irritabilidad, somnolencia) son infrecuentes y de intensidad leve o moderada. Inciden con una frecuencia inferior al 10% de los vacunados con la primera dosis y tienden a disminuir con las dosis subsiguientes. En más del 90% de los casos los síntomas desaparecen en las 24 horas siguientes a la vacunación. No se ha detectado ningún efecto secundario grave, lo que permite concluir que las vacunas conjugadas de Hib presentan una excelente seguridad. La administración combinada de la vacuna anti-Hib con la vacuna DTP no modifica la incidencia de reacciones sistémicas que aparecen cuando se administra únicamente la DTP.

Precauciones y contraindicaciones

No presentan contraindicaciones especiales salvo las generales de todas las vacunas:
— Enfermedad febril aguda.

- Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna.
- Reacciones graves locales o generales tras una vacunación previa.

Interacciones y compatibilidades

La única interacción conocida y estudiada es la ocurrida al combinar la vacuna con DTPa. La vacuna frente al Hib aislada se puede administrar conjuntamente con el resto de las vacunas utilizadas sistemáticamente en los calendarios de vacunación en España.

Actuación en casos especiales

Situaciones de riesgo

La vacuna anti-Hib puede ser menos inmunogénica y eficaz en los niños inmunodeprimidos, por lo que puede ser necesario administrar un mayor número de dosis a estos pacientes y controlar la respuesta inmune postvacunal.

Vacunación de contactos

Ante un caso índice de enfermedad invasora por Hib existe un riesgo aumentado de contraer la enfermedad en los contactos domésticos, contactos escolares y guarderías, por lo que está indicada la vacunación en todos los niños menores de 5 años no vacunados o incompletamente vacunados para la edad.

Inmunoprofilaxis pasiva

No disponible.

Quimioprofilaxis

Independientemente de la vacunación, la quimioprofilaxis con rifampicina está indicada en las siguientes situaciones: a) en los contactos domésticos, a todos los convivientes del caso índice cuando exista algún menor de 48 meses no vacunado; b) en las guarderías, a los niños menores de 48 meses no vacunados o incompletamente vacunados y que han estado en contacto con el caso índice. La pauta quimioprofiláctica se realiza con rifampicina a la dosis de 10 mg/Kg de peso al día durante 4 días en una toma diaria en los menores de 1 mes, y a dosis de 20 mg/Kg de peso al

día durante 4 días en una toma diaria (máximo 600 mg/día) en los adultos y niños mayores de 1 mes.

Otras consideraciones prácticas

Las vacunas contra el Hib son sólo eficaces en la prevención de enfermedades invasoras producidas por cepas capsuladas de *H. influenzae* tipo b. No son eficaces en la prevención de enfermedades invasoras producidas por los otros serotipos de *H. influenzae* capsulados, ni contra las enfermedades locales ocasionadas por cepas no capsuladas (otitis, bronquitis, etcétera).

La posibilidad de un fallo vacunal es muy poco frecuente, pero puede presentarse en las siguientes circunstancias: 1) en las dos semanas siguientes al inicio de la administración vacunal, dado que la respuesta de anticuerpos no ocurre hasta pasado este tiempo; 2) en niños con insuficiente número de dosis administradas, y 3) en niños con déficit inmunológicos en los que la respuesta inmunitaria a la vacunación puede ser deficitaria (infección por HIV, déficit de subclases de IgG2, etcétera). 4) En niños nacidos pretérmino.

Tras la administración de vacunas de Hib puede eliminarse por orina antígeno polisacárido capsular específico y por ello la detección de este antígeno por análisis en la primera o segunda semana postvacunal no tendría valor diagnóstico ante la sospecha clínica de una enfermedad invasora por Hib.

Cuando se administran vacunas combinadas de Hib con la DTPa se observa en los vacunados una menor concentración del título de anticuerpos anti-Hib en comparación con la concentración que se alcanza en la administración por separado de la vacuna Hib pero que carece de trascendencia clínica.

Bibliografía

- ARÍSTEGUI J. «Vacunación contra el *Haemophilus influenzae* B en la práctica pediátrica: características e indicaciones». *An Esp Pediatr* 1995; 74 (supl): 108-118.
- ARÍSTEGUI J, USONIS V, COOVADIA H, RIEDEMANN S, GATCHALIAN S, BOCK HL. «Facilitating the WHO Expanded Program of Immunization (EPI): the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b vaccine». *Inter Pediatr Infect Dis* 2003; 7: 143-151
- ARÍSTEGUI J, DAL-RÉ R, DÍEZ-DELGADO J, MARÉS J, CASANOVAS JM, GARCÍA-CORBEIRA P, et al: «Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and Hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age». *Vaccine* 2003; 21: 3593-3600

- BARBOUR ML, MAYON-WHITE RT, COLES C, CROOK DWM, MOXON ER. «The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b». *J Infect Dis* 1995; 171: 93-98.
- CDC. «Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children - United States, 1998-2000». *MMWR* 2002; 51: 234-7
- DÍEZ-DOMINGO J, PEREIRÓ I, MORANT A, GIMENO C, SAN MARTÍN M, GONZÁLEZ A. «Impact of non routine vaccination on the incidence of invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease: Experience in the Autonomous Region of Valencia. Spain». *J Infection* 2001; 42: 257-260.
- HEATH PT, BOOY R, GRIFFITHS H, CLUTTERBUCK E, AZZOPARDI HJ, SLACK MP, et al. «Clinical and immunological risk factors associated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure in childhood». *Clin Infect Dis* 2000; 31: 973-980.
- HEATH PT, MCVERNON J. «The UK Hib vaccine experience». *Arch Dis Child* 2002; 86: 396-9
- HEATH PT. «Hib conjugate vaccines: a review of efficacy data». *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (Suppl): S123-129.
- HEATH PT, RAMSAY ME. «*Haemophilus influenzae* type b vaccine-booster campaign». *BMJ*. 2003; 326: 1158-1159
- MÁKELA PH, KÄYTHY H, LEINO T, AURANEN K, PELTOLA H, EKSTRÓM N et al. «Longterm persistence of immunity after immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines». *Vaccine* 2003; 22: 287-292.
- MALLET E, FABRE P, PINES E, SALOMÓN H, STAUD T, SCHÖDEL F, et al. «Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants». *Pediatr. Infect. Dis J.* 2000; 19: 1119-1127.
- MCVERNON J, ANDREWS N, SLACK M, RAMSAY M. «Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis». *Lancet* 2003; 361: 1521-1522
- PELTOLA H. «*Haemophilus influenzae* type b disease in Europe: lessons learned». *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 126-132.
- PELTOLA H. «Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates». *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 302-317.
- POOLMAN J, KAUFHOLD A, DE GRVE D, GOLDBLATT D. «Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines». *Vaccine* 2001; 19: 2280-85.
- RAMSAY M. «Vaccination catch-up campaign in response to recent increase in invasive Hib infection in the United Kingdom- implications for the rest of Europe?». *Eurosurveillance weekly* 2003; 7 (19)
- RIBEIRO GS, REIS JN, CORDEIRO SM, LIMA JBT, GOUVEIA EL, PETERSON M et al. «Prevention of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil». *J Infect Dis* 2003; 187: 109-116
- SWINGLER G, FRANSMAN D, HUSSEY G. Conjugate vaccines for preventing *Haemophilus influenzae* type b infections (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003.
- TAKALA AK, ESKOLA J, LEINONEN M, KÄYTHY H, NISSINEN A, PEKKANEN P, et al. «Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with Hib conjugate vaccine». *J Infect Dis* 1991; 164: 982-986.
- ZEPP F, SCHMITT HJ, KAUFHOLD A et al. «Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell-memory in the 1st year of life: plain *Haemophilus influenzae* type b PRP (Hib) boosters in children primed with a tetanus conjugate Hib-DTPa-HBV combined vaccine». *Eur J Pediatr* 1997 156: 18-24.

Recursos en Internet

<http://www.immunisation.nhs.uk/vhib.html>
http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/menigitis_manual.pdf
<http://www.partnersforimmunization.org/haemophilus.html> <http://www.immunize.org/hib/index.htm>
<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7310.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/haemophilus.htm>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/hib.pdf>
<http://www.cdc.gov/nip/vaccine/Hib/hib-faqs-hcp.htm>
http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/dird-dimr/vpd-mev/hib_e.html
<http://www.vaccineinformation.org/hib/index.asp>
<http://www.who.int/vaccines/en/haeflub.shtml>

Preguntas

¿Por qué se propone una campaña de vacunación universal de Hib en Gran Bretaña en 2003-2004?

Recientemente se está observando un incremento de casos de enfermedad invasora por Hib en Gran Bretaña. La pauta de vacunación allí, consiste en tres dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad. Con esta pauta acelerada, y sin dosis de revacunación, los títulos de anticuerpos que se alcanzan son inferiores a los obtenidos con otras pautas, especialmente aquellas que tienen dosis de refuerzo. La vacuna Hib combinada con DTP acelular provoca menos anticuerpos que al administrarlas por separado, sin embargo sí se consigue un buen estímulo de la inmunidad celular. Sin embargo cuando se comenzó a utilizar esta vacuna en Gran Bretaña, comenzaron a aparecer casos de enfermedad invasora, siendo el mayor factor de riesgo de padecer la enfermedad haber sido vacunado con esta combinación. Además también se está observando un incremento de casos en adultos jóvenes, posiblemente porque tras la eliminación de la circulación del Hib en la década de los 90, estos sujetos no han tenido el efecto de revacunación natural que hace mantener una buena memoria inmunológica por el contacto repetido con el microorganismo, de forma que al reaparecer la circulación de éste, son candidatos a padecer la enfermedad.

¿Es de esperar una situación similar para España en los próximos años?

No. Los títulos de anticuerpos específicos obtenidos con la pauta de 2, 4 y 6 meses son superiores a los obtenidos en Gran Bretaña con la pauta 2, 3 y 4 meses de edad, y no es esperable que la utilización de vacunas combinadas con pertussis acelular modifiquen la epidemiología actual. Además el estímulo inmunitario de la dosis de refuerzo (dosis de los 18 meses), utilizada en la inmensa mayoría de las CC.AA., asegura el control de la infección.

En un niño de 17 meses que llega a España correctamente vacunado de DTP y polio. ¿Se le debe administrar a la edad de los 18 meses la vacuna de Hib combinada con DTPa o es mejor ponerle la vacuna Hib sola y aparte la DTPa?

Es indistinto, pero no existiría ningún problema para administrarle la vacuna combinada DTPa-Hib, dado que para esa edad el niño ya habrá tenido contacto previo con el germen y por tanto tendrá anticuerpos específicos, con lo que la vacuna administrada ejercerá un efecto booster suficiente para elevar considerablemente los títulos de anticuerpos pre-existentes. Además, en la vacuna combinada DTPa-Hib el carrier proteico de conjugación del Hib es un toxoide tetánico con lo que el efecto de sensibilización previa también permitirá una respuesta inmune muy eficaz.

¿Se debe vacunar frente a Hib un cuidador de guardería en la cuál ha habido un caso de enfermedad invasora de etiología todavía no conocida?

No, la vacunación sólo está indicada en los menores de 5 años y en los sujetos mayores de alto riesgo, sobre todo los esplenectomizados. Nunca debería indicarse la vacunación en adultos que cuidan niños pequeños: guarderías, pediatras, o incluso los padres de un niño con enfermedad invasora por Hib.

Hepatitis A

*José María Bayas Rodríguez
Fernando Moraga Llop*

Microorganismo causal

El virus de la hepatitis A (VHA), identificado en 1973, es un virus sin envoltura, esférico de 27-28 nm de diámetro, perteneciente a la familia *Picornaviridae*, que incluye enterovirus y rinovirus humanos, y clasificado dentro del género *Hepatitisvirus*. Contiene cuatro estructuras polipeptídicas en su cápside (VP1, VP2, VP3 y VP4). Su material genético está constituido por RNA de hélice simple. Aunque se reconocen cuatro genotipos, se considera que sólo existe un serotipo del VHA. Es un virus muy resistente a la acción de los agentes externos, permaneciendo viable durante meses en el agua y los alimentos. Se inactiva por el calor a 85 °C casi instantáneamente pero puede resistir temperaturas de 60°C durante 10-12 horas. Es sensible a la acción de los rayos ultravioletas, el cloro, la formalina y la beta-propiolactona.

El VHA se propaga en cultivos celulares de origen humano (fibroblastos, células diploides humanas tipo MRC-5) y de origen animal (células de riñón de mono). No tiene efecto citopático por sí mismo y las lesiones del hepatocito se deben a la respuesta inmune mediada por células. No produce infección crónica y actualmente no se dispone de tratamiento antiviral específico frente a esta infección.

Epidemiología

La hepatitis A es una enfermedad de distribución universal cuyo agente etiológico, el VHA, se replica en el hígado y se elimina por las heces, por lo que la principal vía de transmisión es la fecal-oral, produciéndose el contagio generalmente a través del contacto directo con personas infectadas. El mayor riesgo de infección se da en contactos domiciliarios, guarderías, colegios, centros infantiles de acogida, cam-

pamentos, etcétera. La transmisión puede ser también indirecta, a través de la contaminación del agua (se requieren altas concentraciones de cloro, muy por encima de las empleadas para la destrucción del virus) o de los alimentos (verduras, pescados, mariscos, etcétera), que da lugar a brotes epidémicos en la colectividad. Se han comunicado epidemias en las que la infección se ha propagado a través de manipuladores de alimentos. La frecuencia relativa de estos mecanismos directos (persona a persona) e indirectos (vehículo común) depende del grado de saneamiento alcanzado y de los hábitos de higiene personal en cada comunidad. Otras vías de propagación menos comunes son las prácticas sexuales oro-anales y más excepcionalmente la vía parenteral durante la fase virémica (transfusiones de sangre o hemoderivados, drogadicción).

El reservorio de la enfermedad es el hombre, si bien el VHA puede, en determinadas circunstancias, infectar a algunos primates, especialmente el chimpancé. El período de incubación oscila entre 15 y 50 días, con un promedio de 30 días. El período de mayor contagiosidad se sitúa en la segunda mitad del período de incubación y en la primera semana después de la aparición de la ictericia. La susceptibilidad a la infección es universal y, ésta depara inmunidad permanente.

La epidemiología de la hepatitis A está íntimamente relacionada con la evolución temporal de las condiciones socioeconómicas e higiénico-sanitarias de las diferentes áreas geográficas. La distribución de la infección y de la enfermedad, la incidencia y la prevalencia mundial de la infección se asocian al grado de desarrollo socioeconómico e higiénico-sanitario de cada país considerado. Se acepta la existencia de grandes patrones seroepidemiológicos en función de la distribución etaria de la prevalencia de anticuerpos frente al VHA: áreas de endemidad elevada, intermedia y baja. En los países de baja y muy baja endemidad, donde las medidas de control medioambiental tienen larga tradición, la proporción de adultos que no han tenido contacto con el virus y por tanto son susceptibles, es elevada. En el extremo contrario se sitúan los países de baja renta, donde el contacto con el virus se produce en los primeros años de la vida, de modo que hacia los 10 años de edad la práctica totalidad de la población ha adquirido inmunidad natural. Las áreas de endemidad intermedia representan diferentes situaciones de transición entre ambos modelos. Como es lógico, en un país o incluso en una región del mismo coexisten a veces patrones diferentes de endemidad. El mecanismo fundamental de transmisión de la infección y la edad de afectación, diferente en cada una de estas áreas, se muestra en la **Tabla 1**.

Una elevada proporción de las infecciones por el VHA cursa de modo asintomático, especialmente en los primeros años de la vida, por lo que las encuestas de seroprevalencia (presencia de anticuerpos tipo IgG) son un adecuado método para conocer el grado de difusión de la infección en una comunidad o país. Los primeros estudios epidemiológicos de seroprevalencia realizados en la población española, publicados en la década de 1970, demostraban que España, al igual que el resto de los

Tabla 1. Patrones epidemiológicos de la infección por el VHA en el mundo

Endemicidad	Casos por 100.000 h. y año	Edad de la infección	Transmisión preferente	Países
Elevada	41-150	Niños < 15 años	Persona-persona Agua y alimentos	Asia, África, Sudamérica, América Central
Intermedia	11-40	Adolescentes Adultos jóvenes	Persona-persona Agua y alimentos	Europa Oriental y Mediterránea
Baja	< 11	Adultos	Viajeros a áreas de alta endemia Contactos domiciliarios Homosexuales	Europa Occidental, Norte de Europa, América del Norte, Australia, Japón

Tabla 2. Número de casos e incidencia declarada (EDO) de hepatitis A por Comunidades y Ciudades Autónomas en 2002

Comunidad Autónoma	N.º de casos	Tasa por 100.000 habitantes
Andalucía	67	0,92
Aragón	13	1,12
Asturias	0	0,00
Baleares	9	1,20
Canarias	22	1,34
Cantabria	1	0,19
Castilla-La Mancha	19	1,10
Castilla-León	8	0,32
Cataluña	190	3,14
Comunidad Valenciana	63	1,59
Extremadura	3	0,28
Galicia	18	0,67
Madrid	97	1,92
Murcia	26	2,31
Navarra	4	0,75
País Vasco	44	2,18
La Rioja	7	2,72
Ceuta	9	12,06
Melilla	20	29,78
Total estatal	620	1,57

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO.

países europeos del área mediterránea, era un país de elevada endemicidad y que esta infección se presentaba sobre todo en la edad pediátrica. Desde entonces, se ha registrado un profundo cambio en este patrón epidemiológico, de modo que la curva de seroprevalencia de la infección se ha desplazado hacia la edad adulta, debido a la mejora de las condiciones socioeconómicas e higiénico-sanitarias, que sitúan en la actualidad a nuestro país, entre los países de moderada endemicidad. La incidencia real de la enfermedad es muy difícil de estimar, más aún, teniendo en cuenta la frecuencia de formas clínicas asintomáticas y atípicas. La incidencia declarada de hepatitis A (sistema EDO) durante los años 2000, 2001 y 2002 fue, respectivamente de 983 casos (tasa 2,49 /100.000 habitantes), 899 casos (tasa 2,28 /100.000 habitantes) y 620 (1,57 / 100.000 habitantes). Las tasas notificadas más altas corresponden a Ceuta y Melilla donde se alcanzaron tasas de 12 y 30 por 100.000 habitantes, respectivamente, en 2002. En la **Tabla 2** se muestran las tasas de incidencia declarada y el número de casos de hepatitis A por CCAA y Ciudades Autónomas en el año 2002.

En la **Tabla 3** se resumen los resultados de algunos de los estudios de seroprevalencia realizados en España en los últimos años y que demuestran el desplazamiento

Tabla 3. Patrones epidemiológicos de la infección por el VHA en España

Autor (Lugar)	Edad (años)	Anticuerpos anti-VHA (%)	
		1977	1985
Vargas (Cataluña)	11-20	49	30
	21-30	73	58
	31-40	97	90
	41-50	100	97
	51-60	100	100
Pérez-Trallero (Guipúzcoa)		1987	1992
	1-9	7,7	2,4
	10-19	39,7	21
	20-29	80,6	57,6
	30-39	98,1	87,5
Bolumar (Alicante)		1988-1989	
	<10	21	
	11-20	35	
	21-30	61	
	31-40	92	
	41-50	93	
	51-60	92	

Tabla 3 (continuación)

Autor (Lugar)	Edad (años)	Anticuerpos anti-VHA (%)	
		1989	1996
Bruguera y Salleras (Cataluña)	5-9	4,4	3,4
	10-14	16,2	3,5
	15-24	43,1	31,4
	25-34	82,1	56,9
	35-44	93,8	86,9
	45-54	95,4	95,5
		1990-94	
Bayas (Cataluña)	18-25	13,9	
		1992	
González (España)	20-25	39,4	
	26-30	49,8	
	31-35	60,7	
	36-40	59,7	
		1993	
Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud (Madrid)	< 10	2,5	
	11-20	7	
	21-30	34	
	31-40	80	
		1994-97	
Calbo (Málaga)	11-20	10,1	
	21-30	14,2	
	31-40	53,7	
		1995	
Buti (Cataluña)	17-22	18,5	

de la curva hacia edades superiores. En la actualidad una elevada proporción de la población española de edad inferior a 40 años es susceptible a la infección por el VHA. Como conclusión, se puede afirmar que España es un país de endemidad intermedia, con una tendencia acusada a la disminución de la prevalencia de la infección en la infancia, por lo que la hepatitis A ha dejado de ser una enfermedad de la infancia para convertirse en una enfermedad de adolescentes y adultos jóvenes.

Manifestaciones clínicas

El espectro de la enfermedad es muy amplio, desde las formas asintomáticas, más frecuentes en la infancia, hasta las formas clínicas de hepatitis fulminante. La infección en los adultos ocasiona manifestaciones clínicas importantes por lo que el pronóstico de la enfermedad empeora con la edad. Hasta los 6 años de edad la mayor parte de las infecciones son anictéricas o con poca expresividad clínica, la proporción de formas asintomáticas y sintomáticas se invierte progresivamente, de modo que en los adolescentes y sobre todo en los adultos las formas clínicas más floridas son las más frecuentes.

La forma clínica sintomática característica en el niño tiene un comienzo agudo con febrícula, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, molestias abdominales y, en ocasiones, diarrea. La aparición de ictericia, coluria e hipocolia se continúa habitualmente con una mejoría del estado general y la recuperación se produce en pocas semanas, sin secuelas ni evolución a la cronicidad. El diagnóstico en la fase aguda se establece por la detección de anticuerpos IgM anti-VHA. La infección depara inmunidad permanente, con presencia mantenida de anticuerpos anti-VHA de tipo IgG. Otras formas clínicas de infección por el VHA son la hepatitis colostásica, en la que predomina ictericia prolongada, coluria intensa, acolia y prurito. En los adultos, pueden aparecer formas clínicas recurrentes, en las que tras una recuperación transitoria de la sintomatología, se presentan nuevos episodios de citólisis con incrementos de las transaminasas y recaída clínica. La hepatitis fulminante es la forma clínica más grave, su incidencia aumenta con la edad, cursa con necrosis hepática masiva y manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática aguda. Se estima que entre el 2 y el 20%, de todas las hepatitis fulminantes están producidas por el VHA.

La hospitalización por hepatitis A varía entre el 17,1% en la edad pediátrica y el 41,6% en los adultos mayores de 40 años. La letalidad es de 0,015% y se caracteriza porque aumenta con la edad: 0,1% en menores de 14 años hasta 2,1% en mayores de 40 años. Las personas con hepatopatías previas pueden padecer formas más graves de hepatitis A.

Vacunas contra la hepatitis A

La primera vacuna disponible en España (Havrix[®], GlaxoSmithKline) es una vacuna inactivada con formaldehído y adsorbida en hidróxido de aluminio como adyuvante. Contiene la cepa vacunal HM 175 que procede de las heces de un paciente australiano afecto de hepatitis A, cultivada en células diploides humanas tipo MRC-5. La presentación pediátrica (720 U ELISA) puede utilizarse en niños de 1 a 18 años de edad y la de adultos (1440 U ELISA) a partir de los 19 años..

Otra cepa vacunal del VHA inactivado es la CR326 F (Vaqta[®], Aventis Pasteur MSD), obtenida de un tití infectado, cultivada en células diploides humanas tipo

MRC-5, inactivada con formalina, adsorbida en hidróxido de aluminio como adyuvante y que contiene neomicina como conservante. En los niños mayores de 2 años y hasta los 18 años, 25 U/dosis de Vaqta® tienen una potencia equivalente a 720 unidades ELISA de Havrix®. Se dispone así mismo de una formulación para adultos que contienen 50 U/dosis.

En España existen dos especialidades farmacéuticas adicionales: Avaxim® (Aventis Pasteur MDS), autorizada a partir de 16 años de edad y Epaxal® (Berna Biotech), que emplea virosomas como sistema adyuvante y de transporte del antígeno obtenido de la cepa RG-SB. En la **Tabla 4** se muestran las características de las vacunas pediátricas y de adultos registradas en España.

Tabla 4. Vacunas contra la hepatitis A registradas en España

Vacuna (Laboratorio)	Antígeno	Adyuvante	Conservante	Volumen por dosis	Edad
Havrix® 720 (GSK)	720 U ELISA de Ag. Viral	Aluminio ⁺⁺⁺ (0,25 mg)	2- fenoxietanol (2,5 mg)	0,5 mL	1-18 años
Havrix® 1440 (GSK)	1440 U ELISA de Ag. Viral	Aluminio ⁺⁺⁺ (0,5 mg)	2- fenoxietanol (5 mg)	1 mL	> 18 años
Vaqta® 25 (AP-MSD)	25 U	Aluminio ⁺⁺⁺ (0,225 mg)	Borato sódico (35 µg)	0,5 mL	2-18 años
Vaqta® 50 (AP-MSD)	50 U	Aluminio ⁺⁺⁺ (0,45 mg)	Borato sódico (70 µg)	1 mL	> 18 años
Avaxim® (AP-MSD)	160 U	Aluminio ⁺⁺⁺ (0,3 mg)	2- fenoxietanol (0,001 mL)	0,5 mL	> 16 años
Epaxal Berna® Berna Biotech	24 UI	Virosomas	Formaldehído	0,5 mL	≥ 2 años

GSK: GlaxoSmithKline.

AP-MSD: Aventis Pasteur - Merck Sharp & Dohme.

Se dispone de **vacunas combinadas** hepatitis A+B (Twinrix®, GlaxoSmithKline) (ver capítulo de la hepatitis B). Existen dos presentaciones, una pediátrica para la inmunización de niños de 1 a 15 años de edad y otra, para adultos, indicada en adolescentes a partir de los 16 años y en adultos. La pauta vacunal estándar es igual a la de la hepatitis B (0, 1, y 6 meses) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Vacunas combinadas contra la hepatitis A disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación	Conservación	Esquema vacunal
Twinrix pediátrico® (GSK)	Pediátrica para niños de 1 a 15 años Combinada de hepatitis A+B	Antígeno VHA, 360 U.E. Antígeno HBsAg, 10 mcg Fosfato de aluminio, 0,2 mg Formaldehído < 50 mcg Sulfato de neomicina < 10 ng 2-Fenoxietanol 2,5 mg Polisorbato 20 Cloruro sódico Agua c.s.p. 0,50 mL	Suspensión para inyección 1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada	+2 / +8 °C No congelar Preservar de la luz	3 dosis Calendario: 0, 1, 6 meses
Twinrix adultos® (GSK)	Adultos a partir de los 16 años Combinada hepatitis A+B	Antígeno VHA, 720 U.E. Antígeno HBsAg, 20 mcg Fosfato de aluminio, 0,4 mg Formaldehído < 50 mcg Sulfato de neomicina < 10 ng 2-Fenoxietanol 2,5 mg Polisorbato 20 Cloruro sódico Agua c.s.p. 1 mL	Suspensión para inyección 1 dosis = 1 mL Jeringa precargada	+2 / +8 °C No congelar Preservar de la luz	3 dosis Calendario: 0, 1, 6 meses

En el Reino Unido se dispone de una vacuna combinada parenteral contra la hepatitis A y la fiebre tifoidea (Hepatyrix®, GlaxoSmithKline), de gran interés para el viajero, que contiene antígenos del VHA (1.440 U ELISA) y el antígeno Vi (25 mcg) de *Salmonella typhi*. Se ha demostrado que tiene una excelente inmunogenicidad y seguridad.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La vacunación induce la producción de anticuerpos específicos anti-VHA y da lugar a inmunidad protectora prácticamente en el 100% de los niños vacunados. El título medio de anticuerpos que se obtiene tras la vacunación es mucho más elevado que el que se observa tras la inmunización pasiva con inmunoglobulina polivalente (IGIM). Tras una dosis de vacuna entre el 94% y el 100% de los vacunados presenta anticuerpos específicos protectores a las 2-4 semanas de la vacunación. En niños y adolescentes la respuesta es mejor que en los adultos. El porcentaje de seroprotección aumenta hasta prácticamente el 100% después de la administración de una dosis de recuerdo a los 6-12 meses. Durante las primeras semanas tras la primovacuna-ción pueden detectarse anticuerpos anti-VHA tipo IgM.

La eficacia protectora ha sido probada en países con diferente patrón epidemiológico. Así en un estudio doble ciego en Tailandia que incluyó a 40.000 niños

de 1-16 años se observó una eficacia frente a la enfermedad clínica del 94%. En otro estudio en una comunidad con alto riesgo de infección en Nueva York se halló una eficacia incluso superior, tras una única dosis de vacuna.

La vacunación contra la hepatitis A ha demostrado ser efectiva en el control de brotes en comunidades de endemicidad intermedia, al suprimir fuentes de infección dificultando la propagación de la infección.

Se desconoce por el momento la duración de la protección conferida por la vacunación. Sin embargo, la gran inmunogenicidad de las vacunas disponibles y diversos modelos matemáticos, han estimado en al menos 15-20 años la protección vacunal.

Recomendaciones

Las recomendaciones de vacunación selectiva han sido progresivamente ampliadas en la medida en que se ha podido disponer de información adicional. Actualmente la vacunación está indicada en individuos susceptibles pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo

- Viajeros que se desplacen a zonas endémicas de hepatitis A.
- Niños que viven en comunidades con elevadas tasas de hepatitis A y existencia de brotes esporádicos.
- Personal de guarderías infantiles.
- Trabajadores en contacto con aguas residuales no depuradas.
- Personas con hepatopatías crónicas, en quienes la infección por el VHA pudiera tener un curso desfavorable.
- Receptores habituales de hemoderivados (hemofílicos, etcétera).
- Varones homosexuales con contactos sexuales múltiples.
- Usuarios de drogas por vía parenteral.
- Otras situaciones, como ciertos manipuladores de alimentos, personal sanitario en situación de riesgo, etcétera.

En algunos de estos grupos el riesgo de infección por VHA es extraordinariamente elevado. Es el caso de los viajeros que se desplazan a áreas geográficas de endemicidad alta e intermedia, estimado para viajeros europeos entre 3 y 20 casos por cada mes de estancia. Algunos estudios han hallado una elevada letalidad en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C sobreinfectados por VHA

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría y un grupo de expertos de la Asociación Española para el Estudio del Hígado elaboró en 1998 unas recomendaciones para el uso de la vacuna de la hepatitis A en guarderías. Estos centros reúnen óptimas condiciones para la propagación del VHA: niños que no controlan esfínteres y educadores y padres jóvenes y por tanto susceptibles. Las mencionadas recomendaciones hacían énfasis en la necesidad de fo-

mentar la vacunación del personal de los centros y de los niños de más de 1 año de edad.

En Cataluña la vacunación escolar contra la hepatitis B fue introducida en 1991. Desde octubre de 1998 se desarrolla un programa piloto de vacunación universal antihepatitis A+B en los niños de 12 años de edad en la escuela. Aprovechando la misma infraestructura logística y empleando idéntica pauta de vacunación se actúa sobre ambas enfermedades. En Ceuta y en Melilla, donde la incidencia de hepatitis A es elevada, se ha incorporado la vacuna de la hepatitis A al calendario de inmunizaciones sistemáticas desde el año 2000, en el segundo año de vida. Países como Italia, Israel o varios estados en EEUU ha iniciado programas de vacunación con vacuna monovalente de la hepatitis A o con vacuna combinada hepatitis A+B.

El calendario de vacunaciones sistemáticas de EE.UU. incluye la vacuna de la hepatitis A, desde el año 2000, a partir de los 2 años de edad, en los niños que viven en ciertas áreas (estados, regiones, comunidades) en las que la incidencia de la enfermedad es, por lo menos, el doble de la media nacional (≥ 20 casos por 100.000 habitantes), así como en los grupos de riesgo. En los niños que viven en Estados donde la incidencia es más baja la estrategia vacunal se debe basar en otras consideraciones epidemiológicas.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

La primovacunación consiste en una única dosis. Debe administrarse una dosis de recuerdo entre 6 y 12 meses después, para prolongar la inmunidad durante largo tiempo. Se ha podido demostrar que la demora en la administración de esta segunda dosis hasta 3-4 años después de la primera consigue resultados similares a la pauta estándar habitual, lo cual tiene gran interés desde el punto de vista de la práctica vacunológica cotidiana.

Si se utiliza la vacuna combinada hepatitis A+B hay que administrar tres dosis (0, 1 y 6 meses).

La vía de administración es la intramuscular en las áreas habituales (deltoides o vasto externo).

La decisión de realizar exámenes serológicos prevacunales está relacionada con la prevalencia de anti-VHA esperada en el grupo o persona a vacunar. En España según criterio de edad el cribado prevacunal podría estar indicado en personas en riesgo mayores de 40 años aproximadamente. En los menores de esta edad sería más eficiente la vacunación directa, sin cribado serológico previo.

Dada la elevada inmunogenicidad de la vacuna no se recomienda rutinariamente el examen de anticuerpos posvacunación, aunque podría considerarse en pacientes inmunodeficientes.

Reacciones adversas

La vacuna contra el VHA es bien tolerada. La frecuencia de reacciones adversas es similar a la encontrada con otras vacunas que contienen como adyuvante hidróxido de aluminio. En los estudios clínicos realizados la mayoría de las reacciones adversas comunicadas han sido de carácter leve o moderado y transitorias, y se han presentado durante las primeras 24-48 horas. Las reacciones locales (dolor, tumefacción, enrojecimiento) en el lugar de la inyección ocurren con una frecuencia de alrededor del 10% de los vacunados. Las reacciones generales (fiebre, malestar, anorexia, etcétera) se presentan en menos del 10% de los mismos.

Precauciones y contraindicaciones

Las contraindicaciones son las generales para las vacunas inactivadas. No se ha evaluado su inocuidad durante el embarazo y la lactancia, pero como sucede con las demás vacunas inactivadas, los riesgos para el feto o el lactante pueden considerarse mínimos. La vacuna no está indicada en niños menores de un año de edad por la posibilidad de interferencia de anticuerpos maternos residuales con los antígenos vacunales. La vacunación de personas ya inmunes por exposición natural previa es inocua.

La vacuna de la hepatitis A no presenta interacciones y se puede administrar simultáneamente con otras vacunas utilizando distintas jeringas y agujas y en lugares anatómicos diferentes. La coadministración en sitios anatómicos distintos, de inmunoglobulina polivalente y vacuna anti-VHA no afecta a la tasa de seroconversión, pero puede dar lugar a un título moderadamente más bajo de anticuerpos, que cuando se administra la vacuna sola.

Actuación en casos especiales

Actuación en brotes

Diversos estudios clínicos han demostrado la eficacia de la vacunación en la interrupción de brotes epidémicos de hepatitis A ocurridos en la comunidad, guarderías, hospitales, prisiones e instituciones de discapacitados mentales. Estudios de inmunogenicidad con la vacuna antihepatitis A muestran que a los 14 días de la administración de la vacuna el 96% de personas están protegidos. El uso exclusivo de la vacuna para el control de brotes ha resultado eficaz en Alaska, Eslovaquia e Italia, así como en comunidades de indios norteamericanos. En todo caso, la recomendación de la inmunización como estrategia para el control de brotes epidémicos requiere una cuidadosa evaluación de las circunstancias epidemiológicas del lugar, información disponible y posibilidades de instaurar una vacunación rápida.

Inmunoprofilaxis

La profilaxis postexposición de la hepatitis A está indicada en los contactos susceptibles domiciliarios, sexuales y los ocurridos en instituciones cerradas (internados, orfanatos, centros de acogida, instituciones de disminuidos psíquicos, etcétera) o en determinadas colectividades, como guarderías, campamentos, etcétera. Tradicionalmente la inmunoglobulina humana polivalente (0,02 mL/ kg de peso) administrada lo antes posible, dentro de las dos semanas posteriores al contacto, ha sido la medida básica en la profilaxis postexposición. El empleo simultáneo de vacuna contra la hepatitis A (en zonas anatómicas diferentes), resulta muy recomendable si se pretende conseguir protección a largo plazo frente a ulteriores exposiciones al VHA.

El empleo de inmunoglobulina humana polivalente (0,02 mL/ kg de peso o dosis más altas) en la profilaxis preexposición ha perdido actualmente interés. Los viajeros a áreas endémicas eran los principales destinatarios. Actualmente se ha demostrado la eficacia protectora de la vacunación «incluso en el aeropuerto», por lo que el empleo de la inmunización pasiva parece hoy día poco justificado.

Bibliografía

- ARÍSTEGUI J, MORALES JL, DAL-RE R et al.: «Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children 2 to 5 years old». *Infection* 1995; 23:334-338.
- BAYAS JM, BRUGUERA M, VILELLA A, et al. «Prevalencia de infección por virus de la hepatitis B y hepatitis A, en estudiantes de profesiones sanitarias en Cataluña». *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 281- 284
- BRUGUERA M, BUTI M, DIAGO M et al. «Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado». *Med Clin (Barc)* 1998, 111:341-346.
- BRUGUERA M, SALLERAS L, PLANS P et al.: «Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el período 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal». *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 406-408.
- BRUNEL PA. «Hepatitis A is a “community disease”». *Infect Dis Child* 2002; 15 (10): 4-11
- Centers for Disease Control and Prevention. «Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1999; 48 (No. RR-12):1-37.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP y Grupo de Expertos de la AEEH. «Recomendaciones para el uso de la vacuna de la hepatitis A en guarderías». *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21:346-351.
- COTTER SM, SANSOM S, LONG T, KOCH E, KELLERMAN S, SMITH F, et al. «Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: Implications for hepatitis A vaccination strategies». *J Infect Dis* 2003; 187: 1235-1241.
- DENEKE MG, ARGUEDAS MR. «Hepatitis A and considerations regarding the cost-effectiveness of vaccination programs (Review)». *Expert Rev. Vaccines* 2003; 2: 661-672.
- DOMINGUEZ A, SALLERAS LL, CARMONA G, BATALLA J. «Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents». *Vaccine* 2003; 21: 698-701.

- FIGURE AE, SHAPIRO CN, SABIN K, LABONTE K, DARLING K, CULVER D, et al. «Hepatitis A vaccination of infants: effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose». *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 354-359.
- FRANCO E, GIAMBI C, IALACCI R, MAURICI M. «Prevention of hepatitis A by vaccination». *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 965-974.
- FRANCO E, GIAMBI C, IALACCI R, COPPOLA RC, ZANETTI R. «Risk groups for hepatitis A virus infection». *Vaccine* 2003; 21: 2224-2233.
- KEMPER CA, HAUBRICH R, FRANK I, DUBIN G, BUSCARINO CH, MCCUTCHAN JA, DERESINSKI SC. «Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial». *J Infect Dis* 2003; 187: 1327-1332.
- MELE A. et al. «Hepatitis A vaccines (Special section)». *Vaccine* 2003; 21(19-20): 2223-2257.
- SAGLIOCCA L, AMOROSO P, STROFFOLINI T et al.: «Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis infection: a randomised trial». *Lancet* 1999; 353:1136-1139.
- VAN DAMME P, BANATVALA J, FAY O, JWARSON S, MCMAHON B, VAN HERCK K et al. «Hepatitis A booster vaccination: is there a need?». *Lancet* 2003; 362: 1065-1071.
- WHO. «Hepatitis A vaccines. WHO position paper». *Why Epidemiol Rec* 2000; 75: 38-44.
- ZAMIR C, RISHPON S, ZAMIR D, LEVENTHAL A, RIMON N, BEN-PORATH E. «Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine». *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 185-7.

Recursos en Internet

<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/hepatitisa.htm>
<http://www.partnersforimmunization.org/hepatitisa.html>
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/index.htm>
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4812a1.htm>
<http://www.immunize.org/hepa/index.htm>
<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/01pdf/acs27-5-6.pdf>
<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2000/wer7505.pdf>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/VIS/vis-hep-a.pdf>
<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/00vol26/dr2605ea.html>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/hepa.pdf>
<http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisa.shtml>

Preguntas

¿Cuánto dura la inmunidad proporcionada por un pauta completa de vacuna de la hepatitis A?

En personas inmunocompetentes la protección es muy prolongada, superior a los 15-20 años, y probablemente de por vida. Se desconoce la eventual necesidad de dosis de recuerdo en personas con inmunodeficiencias.

¿Cuándo debe realizarse examen serológico prevacunal en la vacunación antihepatitis A?

En personas sanas el criterio es la edad. Hasta aproximadamente los 40 años es más eficiente la vacunación directa (ahorra tiempo y dinero). En personas de más edad o con problemas previos de salud (pe. hepatopatía) resulta recomendable realizar examen serológico prevacunal (anticuerpos IgG anti-VHA).

¿Cuál es el significado de la presencia de anticuerpos IgM anti-VHA en sangre?

En principio indica infección actual por el VHA (no sirve para detectar exposición anterior), aunque puede también detectarse en sujetos recientemente vacunados (unas pocas semanas).

¿Con qué antelación debe recibir la vacuna contra la hepatitis A un viajero a áreas de alta endemia?

Idealmente unas 4 semanas (como otras vacunas). No obstante, puede administrarse «incluso en el aeropuerto». Actualmente ya no se recomienda el empleo de inmunoglobulina polivalente en condiciones de preexposición en los viajeros.

Hepatitis B

*José María Bayas Rodríguez
Miquel Bruguera Cortada*

Microorganismo causal

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia de los *Hepadnaviridae*. El genoma del VHB consta de una doble cadena de DNA, una larga y otra corta. El gen S codifica las proteínas de la cubierta viral (S, PreS1 y PreS2), que incluye el denominado antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). El gen C codifica las proteínas del nucleocápside: el antígeno del «core» (HBcAg) que no se encuentra en sangre en forma libre y el antígeno «e» (HBeAg), asociado a alta replicación viral e infecciosidad. Cada uno de los antígenos: HBsAg, HBcAg y HBeAg da lugar a la aparición de anticuerpos específicos: antiHBs, antiHBc y antiHBe. Solo los antiHBs protegen contra infecciones posteriores por VHB.

Se han identificado diferentes expresiones fenotípicas del HBsAg, con un determinante común específico de grupo, denominado «a», y cuatro subdeterminantes específicos de tipo («d», «y», «w» y «r»), siendo excluyentes entre sí los dos primeros y los dos últimos, por lo que se acepta la existencia de, al menos cuatro serotipos principales del VHB: «adw», «adr», «ayw» y «ayr». Los tres primeros son los más frecuentes, aunque su distribución geográfica es desigual. La infección por un subtipo determinado del VHB produce inmunidad cruzada frente a los restantes. En varias partes del mundo se han descrito variantes del VHB carentes del determinante «a», debido a una sustitución de un aminoácido (glicina por arginina) en la posición 145 de la proteína S. Los anticuerpos inducidos por las vacunas actualmente disponibles no reconocen al HBsAg de estos virus mutantes.

Epidemiología

La hepatitis B es una infección de distribución universal. La incidencia y la prevalencia de la enfermedad, así como las formas de transmisión varían en función de

las condiciones socioeconómicas, sanitarias y culturales de las diferentes regiones geográficas. El virus de la hepatitis B (VHB) puede encontrarse en la sangre y en diferentes fluidos corporales (semen, secreciones vaginales, saliva...) de las personas infectadas de modo agudo o crónico, incluyendo las formas asintomáticas de la enfermedad. La especie humana constituye el único reservorio del VHB. En las áreas de alta endemicidad los niños pueden constituir una importante fuente de infección. El 30-40% de los portadores crónicos del VHB han adquirido la infección en la época infantil.

La transmisión se realiza por mecanismos verticales (de la madre al hijo) y horizontales:

- a) Transmisión vertical de la madre al hijo en el momento del nacimiento (perinatal).
- b) Transmisión horizontal parenteral. A través de la exposición a sangre y hemoderivados, hemodiálisis, exposición a material contaminado (agujas...), drogadicción, acupuntura, tatuajes o *piercing*.
- c) Transmisión horizontal no parenteral. Transmisión sexual, muy relacionada con el grado de promiscuidad. Los convivientes de personas con infecciones crónicas tienen riesgo de infectarse, presuntamente por mecanismos parenterales inadvertidos (pe. compartir útiles de aseo).

La infección por VHB representa un importante problema de salud pública. Alrededor de dos billones de personas han tenido contacto con el VHB y 350 millones de personas (el 5% de la población mundial) están infectadas. La OMS cifra en más de 1 millón los fallecimientos anuales ocasionados por el VHB.

Desde el punto de vista epidemiológico se aceptan tres patrones de endemicidad en el ámbito mundial. En EE.UU., Europa Occidental y Central y Australia, áreas de baja endemicidad, la hepatitis B es una enfermedad propia de adolescentes y adultos, con un 0,2-0,5% de la población portadora del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y vías de propagación horizontales (sexuales) En el otro extremo se sitúan países como China, Sudeste asiático, África Tropical, Pacífico y partes de Suramérica, donde la prevalencia de infectados es alta, un 8-20% de la población, y la infección se adquiere principalmente durante el parto o en los primeros años de la vida. Un patrón de endemicidad intermedio se observa en el resto de países, con cifras de portadores de HBsAg del 2-7% de la población general. (Tabla 1).

En el ámbito europeo se observa gran variabilidad regional en la distribución de la infección (Tabla 2). Presentan baja prevalencia de portadores (< 0,2%) los países del norte de Europa, prevalencias medias (0,2-1%) los de Europa occidental, valores medio altos (1-4%) los del sur de Europa y alta incidencia (> 4%) los de Europa oriental. Todos los modos de transmisión están presentes en uno u otro grado en Europa.

Tabla 1. Prevalencia mundial de la infección por el virus de la hepatitis B

	Baja	Intermedia	Alta
Área	Norte, Oeste y Centro Europa, Australia y Norte América	Este de Europa, Mediterráneo, Centro y Sur de América	Partes de China, Sudeste Asiático, África Tropical, Pacífico
HBsAg (%)	0,2 - 0,5	1 - 7	8 - 20
AntiHBs (%)	4 - 6	20 - 55	70 - 95
Infección neonatal	Rara	Frecuente	Muy frecuente
Infección infantil	Infrecuente	Frecuente	Muy frecuente

Tabla 2. Prevalencia de portadores e incidencia de hepatitis B en Europa

	Endemicidad	% de portadores de HBsAg	Incidencia comunicada de infección aguda por VHB por 100.000 h
Escandinavia, Irlanda, Reino Unido	Baja	< 0,2	1
Europa Occidental.	Baja	0,2 - 1	4
Sur de Europa	Media	1 - 4	6
Europa Central, Europa de Este	Alta	> 4	27-400

En España, la hepatitis B presenta un patrón de endemicidad medio-bajo, propio de los países europeos del área mediterránea. Hasta el año 1982 las hepatitis víricas no han sido Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO).

En España la mayor incidencia de casos notificados se registra en el grupo de edad de 15-24 años. La infección es más frecuente en el medio urbano que en el rural y en las personas de menor nivel socioeconómico y cultural. La incidencia declarada de hepatitis B (sistema EDO) durante los años 2000, 2001 y 2002 fue, respectivamente de 886 casos (tasa 2,24 /100.000 habitantes), 780 casos (tasa 1,97 /100.000 habitantes) y 818 casos (tasa 2,07 /100.000 habitantes). Las tasas estimadas de casos reales nuevos de infección por el VHB serían mucho más elevadas, oscilando entre 100 y 150 casos por 100.000 habitantes /año (60.000 casos /año) con una incidencia de hepatitis aguda B sintomática entre 20-30 casos por 100.000 habitantes /año (12.000 casos/año). Se considera que del total de casos

anuales, un 5-10% desarrollan formas crónicas de enfermedad (4.500 casos /año) y 240 presentarán un hepatocarcinoma. En la **Tabla 3** se muestra el número de casos y la incidencia declarada (EDO) de hepatitis B por Comunidades y Ciudades Autónomas en 2002.

Tabla 3. Número de casos e incidencia declarada (EDO) de hepatitis B por Comunidades y Ciudades Autónomas en 2002

Comunidad Autónoma	N.º de casos	Tasa por 100.000 habitantes
Andalucía	163	2,23
Aragón	46	3,95
Asturias	20	1,93
Baleares	24	3,19
Canarias	50	3,04
Cantabria	12	2,28
Castilla-La Mancha	44	2,54
Castilla-León	48	1,95
Cataluña	58	0,96
Comunidad Valenciana	70	1,76
Extremadura	29	2,66
Galicia	62	2,30
Madrid	111	2,20
Murcia	14	1,25
Navarra	12	2,25
País Vasco	31	1,53
La Rioja	5	1,94
Ceuta	1	1,34
Melilla	18	26,80
Total estatal	818	2,07

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO

El riesgo de transmisión vertical varía entre el 90% en las gestantes HBsAg positivo y HBeAg positivo, y el 20% en las gestantes HBsAg positivo pero antiHBe positivo. Desde 1992 se realizan en las diferentes CC.AA. españolas programas de cribado de HBsAg en las gestantes. Se han observado prevalencias del HBsAg del 0,5-1%, de éstas, un 6% son HBeAg positivo.

La Encuesta Nacional de Seroprevalencia del Ministerio de Sanidad realizada en España en 1996 en individuos de 2-39 años de edad, que acudieron para extracciones de sangre a Centros de la Red de Atención Primaria (muestreo por conglomerados y ponderada) obtuvo, mediante técnicas ELISA, los siguientes resultados: Prevalencia de antiHBc de 0% (2-5 años), de 0,3% (6-9 años), 0,6% (10-14 años), 1,3% (15-19 años), 3,7% (20-24 años), 7,4% (25-29 años) y de 9,8% (30-39 años). Para

todas las edades se obtuvieron proporciones de antiHBc de 4,5%, HBsAg de 0,8%, antiHBs de 3,1%, HBeAg de 0,1% y antiHBe de 0,6%. Como es sabido, la presencia de antiHBc indica contacto, alguna vez, con el VHB con independencia de la evolución de la infección. Por otro lado, la presencia de antiHBs (en ausencia de antiHBc) es el patrón serológico que caracteriza a los sujetos vacunados.

Manifestaciones clínicas

El VHB tiene gran afinidad por los hepatocitos, fijándose en el receptor celular hepático mediante las proteínas PreS1 y PreS2 a través de la albúmina sérica polimerizada. Tras la entrada en la célula, se replica en el citoplasma. El VHB no tiene efecto citopático directo, éste aparece secundariamente, quizás debido a la abundante presencia de filamentos virales intracelulares y a la acción de citólisis e inflamación necrotizante. En la infección a largo plazo el material genético del virus puede integrarse con el DNA de la célula hepática, definiendo el estado de portador crónico.

Las formas clínicas de la enfermedad son el resultado del balance entre el virus (actividad de replicación y capacidad de mutación) y los mecanismos de defensa del huésped. El período de incubación es variable, oscilando entre 30 y 180 días. La infección aguda sintomática se caracteriza por anorexia, náuseas, vómitos, astenia, artromialgias y cefaleas que pueden preceder a la ictericia en 1-2 semanas. En ocasiones entre 1-5 días antes de la ictericia puede aparecer orina oscura y heces con una menor pigmentación. Con la aparición de la ictericia, suele iniciarse la remisión en intensidad de los síntomas generales. Puede existir hepatomegalia dolorosa. Los síntomas generales desaparecen en el período de recuperación, pese a que pueden continuar alteradas las pruebas bioquímicas de función hepática. La duración de la fase postictérica, puede oscilar entre 2 y 12 semanas. La recuperación clínica completa puede tardar 3-4 meses desde la fecha de inicio de la ictericia. Alrededor de dos terceras partes de las infecciones agudas no dan lugar a manifestaciones clínicas evidentes. En los niños la hepatitis B se presenta con mucha frecuencia de forma totalmente subclínica. La complicación más temida es la hepatitis fulminante, con síntomas precoces de encefalopatía y marcado alargamiento del tiempo de protrombina. En el momento actual no existe medicación antiviral específica eficaz.

Las aminotransferasas AST (GOT) y ALT (GTP) pueden elevarse en la fase prodrómica que antecede al aumento de la bilirrubina. El diagnóstico de hepatitis anictérica, requiere la sospecha clínica en su caso. La bilirrubina se reparte de forma equilibrada entre las fracciones conjugada y no conjugada. Puede detectarse hipoglucemia y, algunas veces discreta elevación de fosfatasa alcalina.

Se dispone de pruebas serológicas que permiten establecer con certeza el diagnóstico de infección por VHB. En la fase aguda se detecta el HBsAg en el suero. En las raras ocasiones en que no se detecta éste, debe valorarse la presencia de IgM antiHBc.

El HBeAg está presente en la fase precoz de la infección y su detección está indicada fundamentalmente en el seguimiento de la evolución de la infección y en la valoración del grado de replicación viral. La evolución en el tiempo de los marcadores serológicos de la infección aguda se representa en la **Figura 1**. La presencia en el suero de ADN del VHB (por técnicas de PCR) y de HBeAg, es indicativa de replicación del VHB y, por lo tanto, de alta contagiosidad.

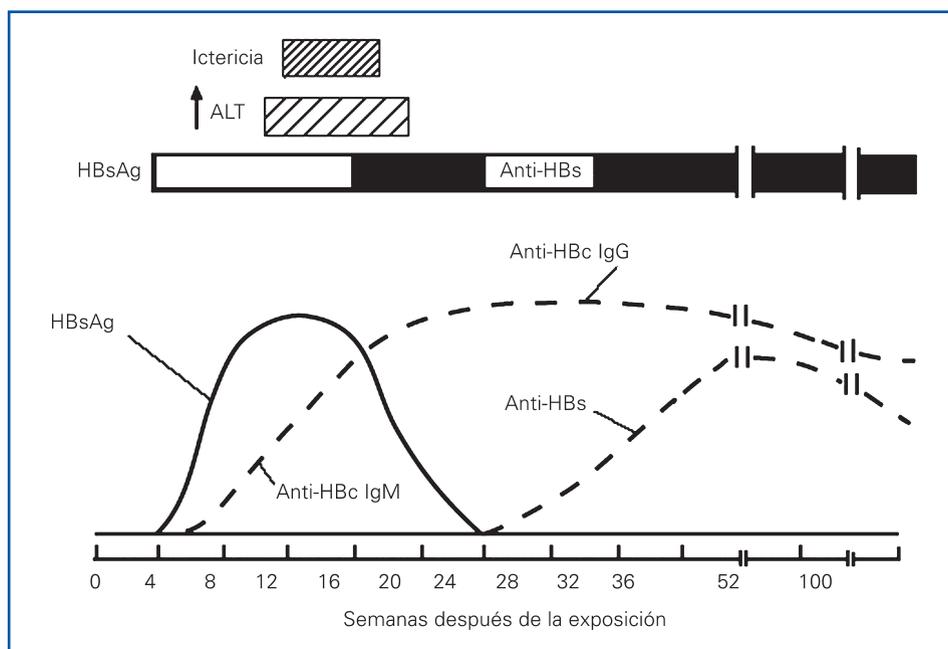


Figura 1. Evolución temporal de los marcadores serológicos de la hepatitis B aguda

Los anticuerpos contra el HBsAg se detectan en sangre en la fase de convalecencia, días o semanas después de la depuración del HBsAg. La presencia de antiHBs después de la infección natural. La presencia simultánea en el suero de antiHBc y antiHBs caracteriza a los individuos que han sufrido la infección natural y han adquirido inmunidad duradera. En la **Tabla 4** se esquematizan los principales patrones serológicos de infección por VHB y su significado.

La comprobación de la desaparición de HBsAg tras la recuperación clínica tiene un gran interés. Una proporción del 5% al 10% de los pacientes adultos, evolucionan a un estado de portador crónico, pudiendo permanecer como portadores crónicos asintomáticos, desarrollar una hepatitis crónica persistente, abocar a una hepatitis crónica activa con o sin cirrosis y en última instancia presentar un carcinoma hepatocelular.

Tabla 4. Patrones serológicos de la infección por el VHB

HBsAg	HBeAg	antiHBe	antiHBc	antiHBs	AntiHBc-IgM	Interpretación
+		-	-	-	-	Recién vacunado
+	+	-	+	-	+	Infección aguda
+	+	-	+	-	-	Infección crónica
+	-	+	+	-	-	Infección crónica
-	-	+	+	+	-	Infección resuelta
-	-	+/-	+	+	-	Infección resuelta
-	-	-	+	-	-	a) Infección antigua b) Infección de «bajo voltaje» c) Periodo de «ventana» d) Falso positivo
-	-	-	-	+	-	a) Vacunado b) Falso positivo c) Infección antigua resuelta
-	-	-	-	-	-	Nunca infección

HBsAg: antígeno de superficie del VHB; HBeAg: antígeno «e» del VHB; antiHBe: anticuerpo contra el antígeno «e» del VHB; antiHBc: anticuerpo contra el antígeno del «core» del VHB; antiHBs: anticuerpo contra el antígeno «s» del VHB; antiHBc-IgM: anticuerpo tipo IgM contra el antígeno del «core» del VHB.

El espectro de la enfermedad por VHB en la infancia es sustancialmente diferente del que puede observarse en el adulto. La infección por el VHB en el periodo neonatal (transmisión vertical) y en edades muy precoces de la vida (transmisión horizontal) tiene un riesgo muy elevado de evolucionar hacia formas crónicas de infección (hasta en el 90% de los casos) y hacia complicaciones posteriores como el hepatocarcinoma.

La infección materna por el VHB durante el embarazo y sobre todo en el último trimestre, puede producir enfermedad grave de la madre y conlleva, como se ha indicado, un alto riesgo de transmisión vertical al feto y al recién nacido.

Vacunas contra la hepatitis B

Las primeras vacunas contra la hepatitis B se consiguieron mediante la inactivación del VHB obtenido a partir del plasma de portadores de HBsAg, por lo que se conocieron con el nombre de «vacunas plasmáticas». Posteriormente, con el fin de obviar los riesgos teóricos inherentes a este tipo de vacunas, así como dificultades logísticas y metodológicas, se desarrollaron nuevas vacunas mediante técnicas de re-

combinación genética, clonando los genes que codifican la síntesis de la proteína HBsAg, en vectores celulares (levadura común y otros) que sintetizan dicho antígeno, que posteriormente es separado y purificado. Estas vacunas se denominan «**vacunas recombinantes**» o «vacunas de recombinación genética».

Las vacunas disponibles actualmente en España son obtenidas mediante técnicas de recombinación genética. Existen comercialmente dos tipos de vacunas, ambas contienen HBsAg obtenido y purificado por tecnología de DNA recombinante, en la levadura común (*Saccharomyces cerevisiae*). La cantidad de HBsAg varía según edad (presentación pediátrica o de adulto) y fabricante. Todas emplean hidróxido de aluminio como adyuvante por lo que la congelación las destruye.

Las vacunas actualmente disponibles (Tabla 5) han reemplazado recientemente a las vacunas con tiomersal. Tanto la nueva vacuna *Engerix*[®] como la vacuna *HBvaxpro*[®] (que sustituyó a *Recombivax HB*[®]) carecen de tiomersal como preservante. Este preservante, contiene mercurio, y ha venido siendo utilizado desde los años 30 en la fabricación de vacunas y otros productos biológicos para prevenir la contaminación bacteriana y fúngica. Se han señalado riesgos de intoxicación por metilmercurio, por lo que diversos organismos han emitido recomendaciones orientadas a eliminar progresivamente el tiomersal en la composición de las vacunas.

Tabla 5. Vacunas contra la hepatitis B disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Antígeno	Adyuvante	Conservante	Volumen por dosis	Edad
Engerix-B [®] 10 µg (GSK)	10 µg de HBsAg	Hidróxido de aluminio	—	0,5 mL	0-15 años
Engerix-B [®] 20 µg (GSK)	20 µg de HBsAg	Hidróxido de aluminio	—	1 mL	> 15 años
HBvaxpro [®] 5 µg (AP-MSD)	5 µg de HBsAg	Sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo	—	0,5 mL	0-15 años
HBvaxpro [®] 10 µg (AP-MSD)	10 µg de HBsAg	Sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo	—	1 mL	> 15 años
HBvaxpro [®] 40 µg (AP-MSD)	40 µg de HBsAg	Sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo	—	1 mL	Adultos en hemodiálisis

GSK: GlaxoSmithKline.

AP-MSD: Aventis Pasteur - Merck Sharp & Dohme.

El límite de edad entre vacunas pediátricas y de adultos está con estos nuevos preparados en los 15 años. Esta normalización en el límite de edad facilita el empleo de estas vacunas (los límites anteriores eran 15 y 18 años según fabricante)

Las **vacunas combinadas** registradas en España que incluyen el HBsAg del virus de la hepatitis B se presentan en la **Tabla 6**. Estas vacunas son:

1. DTP + HB. Reúne la clásica vacuna DTP, con componente pertussis de célula entera y HBsAg del VHB
2. DTPa + HB. Reúne la vacuna DTPa, con componente pertussis acelular y HBsAg del VHB
3. DTPa + HB + IPV + Hib. Vacunas hexavalentes de dos fabricantes, reúnen DTPa, más HBsAg, más polio inactivada, más vacuna conjugada contra el *Haemophilus influenzae* tipo b.
4. Vacunas combinadas hepatitis A + hepatitis B. Se dispone de formulaciones pediátricas y para adultos (**Tabla 7**)

Tabla 6. Vacunas combinadas registradas en España que incluyen el HBsAg del virus de la hepatitis B

Vacuna	Nombre (Laboratorio)	Antígenos vacunales
DTP + HB	Tritanrix-HepB® (GSK)	Toxoide diftérico, > 30 UI Toxoide tetánico, > 60 UI <i>Bordetella pertussis</i> , > 4 UI HBsAg, 10 µg
DTPa + HB	Infanrix-HepB® (GSK)	Toxoide diftérico, > 30 UI Toxoide tetánico, > 40 UI Toxina pertússica, 25 µg Hemaglutinina filamentosa, 25 µg Pertactina, 8 µg HBsAg, 10 µg
DTPa + HB + VPI + Hib	InfanrixHexa® (GSK)	Toxoide diftérico, > 30 UI Toxoide tetánico, > 40 UI Toxina pertússica, 25 mg Hemaglutinina filamentosa, 25 µg Pertactina, 8 µg HBsAg, 10 µg Antígeno D poliovirus 1, 40 U Antígeno D poliovirus 2, 8 U Antígeno D poliovirus 3, 32 U PRP conjugado con toxoide tetánico, 10 µg

Tabla 6 (continuación)

Vacuna	Nombre (Laboratorio)	Antígenos vacunales
DTPa + HB + VPI + Hib	Hexavac [®] (AP-MSD)	Toxoides diftérico, > 20 UI Toxoides tetánico, > 40 UI Toxina pertúsica, 25 mg Hemaglutinina filamentosa, 25 µg HBsAg, 5 µg Antígeno D poliovirus 1, 40 U Antígeno D poliovirus 2, 8 U Antígeno D poliovirus 3, 32 U PRP conjugado con toxoides tetánico, 12 µg
HA + HB	Twinrix pediátrico [®] (GSK)	Virus inactivado HA, 360 U ELISA HBsAg, 10 µg
HA + HB	Twinrix adultos [®] (GSK)	Virus inactivado Ha, 720 U ELISA HBsAg, 20 µg

DTP: difteria, tétanos, pertusis de célula entera.

VPI: antipoliomielítica inactivada.

HA: hepatitis A.

PRP: polirribosil-ribitol-fosfato.

GSK: GlaxoSmithKline.

DTPa: difteria, tétanos, pertusis acelular.

Hib: *Haemophilus influenzae* b.

HB: hepatitis B.

GSK: GlaxoSmithKline.

AP-MSD: Aventis Pasteur - Merck Sharp & Dohme.

Tabla 7. Vacunas combinadas contra la hepatitis A y B disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación	Conservación	Esquema vacunal
Twinrix pediátrico [®] (GSK)	Pediátrica para niños de 1 a 15 años Combinada de hepatitis A+B	Antígeno VHA, 360 U.E. Antígeno HBsAg, 10 mcg Fosfato de aluminio, 0,2 mg Formaldehído < 50 mcg Sulfato de neomicina < 10 ng 2-Fenoxietanol 2,5 mg Polisorbato 20 Cloruro sódico Agua c.s.p. 0,50 mL	Suspensión para inyección 1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada	+2 / +8 °C No congelar Preservar de la luz	3 dosis Calendario: 0, 1, 6 meses
Twinrix adultos [®] (GSK)	Adultos a partir de los 16 años Combinada hepatitis A+B	Antígeno VHA, 720 U.E. Antígeno HBsAg, 20 mcg Fosfato de aluminio, 0,4 mg Formaldehído < 50 mcg Sulfato de neomicina < 10 ng 2-Fenoxietanol 2,5 mg Polisorbato 20 Cloruro sódico Agua c.s.p. 1 mL	Suspensión para inyección 1 dosis = 1 mL Jeringa precargada	+2 / +8 °C No congelar Preservar de la luz	3 dosis Calendario: 0, 1, 6 meses

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La inmunogenicidad de las vacunas recombinantes genéticas y las derivadas de plasma, puede considerarse similar. Tres dosis de vacuna inducen una respuesta protectora de anticuerpos en el 95-98% de los individuos vacunados. Se consideran títulos protectores los iguales o superiores a 10 mUI/mL de antiHBs. Los títulos protectores se empiezan a alcanzar a las dos semanas de la segunda dosis. La respuesta inmunitaria es mayor en niños y adolescentes, y menor en los adultos, decreciendo progresivamente sobre todo a partir de los 30 años. Factores como obesidad y tabaquismo se asocian a peor respuesta.

Actualmente, existe un amplio consenso en no recomendar rutinariamente dosis de recuerdo en las personas inmunocompetentes y correctamente inmunizadas que desarrollan anticuerpos. La razón es que la gradual pérdida de antiHBs que acompaña al paso del tiempo, no implica necesariamente susceptibilidad a la infección, ya que la protección contra la infección virémica y la enfermedad clínica parece ser duradera en las personas con una memoria inmunológica de las células B intacta, a causa de la proliferación clonal inducida por nuevos contactos con el antígeno.

La eficacia vacunal ha sido confirmada en numerosos estudios, que han constatando la ausencia de enfermedad en los vacunados respondedores. Aunque cierta proporción de ellos puede llegar a desarrollar antiHBc (como resultado de la infección natural salvaje, ya que la vacuna únicamente contiene HBsAg), tal situación no se correlaciona con manifestaciones clínicas ni enzimáticas de enfermedad, lo que señala una elevada eficacia protectora de la vacunación.

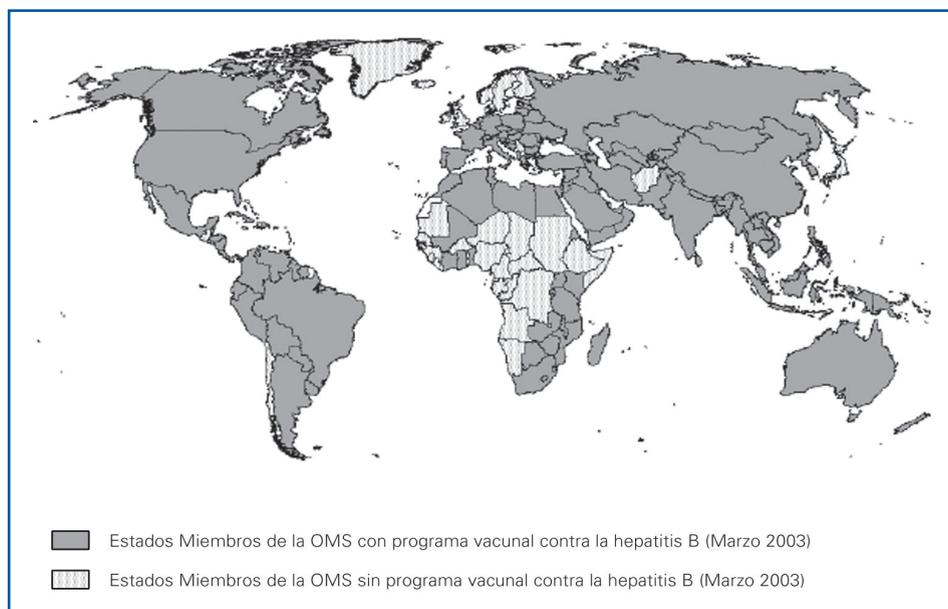
La utilización del antígeno vacunal del VHB (10 µg de GSK pediátrico y 5 µg de Aventis Pasteur MSD pediátrico) formando parte de vacunas combinadas (hexavalentes) con otros antígenos como difteria, tétanos, pertusis acelular, polio inactivada y Hib conjugada, no parecer alterar la respuesta inmune específicas (antiHBs) a este componente, ni a ninguno de los otros. La inmunogenicidad es también similar a la hallada con la vacuna combinada hepatitis A+B. Tampoco hay descrita pérdida de inmunogenicidad, si se aplica al mismo tiempo que las vacunas antimeningocócica conjugada C y antineumocócica conjugada 7 valente.

La eficacia no está comprobada frente a la circunstancia excepcional de infecciones por cepas «mutantes de escape», frente a las que hipotéticamente no existe protección específica en los vacunados, pero son aspectos epidemiológicos poco conocidos y sin valor clínico actual en nuestro medio. La eficacia de la vacuna en pacientes con inmunosupresión o sometidos a hemodiálisis, es más reducida y muy variable, en función de las especiales circunstancias individuales, más que de las dosis y pautas de vacunación. Se estudian actualmente formulaciones con nuevos adyuvantes, entre ello el MPL (lípidos A monofosforilado de un polisacárido de la *Salmonella minnesota*), para mejorar la inmunogenicidad en pacientes inmunocomprometidos y en no respondedores. Se prevé la próxima disponibilidad comercial de estos preparados.

La eficacia de la vacunación no se ve perjudicada por el empleo simultáneo de inmunoglobulina humana hiperinmune, en las condiciones que se detallan más adelante.

Recomendaciones

En 1992, la Organización Mundial de la Salud recomendó que todos los países incluyeran la vacuna de la hepatitis B en sus calendarios rutinarios de vacunación para 1997. En 2001, 124 de 191 (65%) de los países han seguido esas recomendaciones, estimándose que el 32% de los menores de 12 meses han recibido las tres dosis de vacuna (Pacífico Oeste: 65%; América: 58%; Europa: 45%; Mediterráneo Este: 41%; Sudeste de Asia: 9% y África: 6%). En mayo 2003, 151 de 192 (79%) países miembros de la OMS han adoptado políticas de vacunación en la infancia, incluyendo a seis de ellos que vacunan a adolescentes. De los 89 países miembros con tasas históricamente altas de portadores de HBsAg (>8%), el 72% administran la primera dosis al nacer o la van a implantar a lo largo de 2003 (**Figura 2**). El objetivo de la OMS es que para 2007 todos los países hayan introducido la vacuna con una cobertura de tres dosis que sobrepase el 90% en el 2010. Actualmente se está evaluando la introducción de la vacuna antihepatitis B en África en el contexto de vacunas combinadas con DTP o con DTP/Hib



Fuente: OMS.

Figura 2. Países con programa vacunal contra la hepatitis B

Las estrategias de vacunación deben combinar actuaciones de vacunación universal y de vacunación selectiva de los grupos con prácticas o en situaciones de riesgo.

En 1992 la OMS recomendó la integración de la vacunación contra la hepatitis B (vacunación universal) en los programas nacionales de vacunación infantil y de los adolescentes. La edad más adecuada para ello depende de las circunstancias epidemiológicas de cada área geográfica (mecanismos de transmisión prevalentes). En áreas de elevada endemicidad (transmisión vertical y horizontal precoz) es aconsejable la vacunación universal en el momento del nacimiento o en los primeros meses de vida. En las zonas geográficas de baja endemicidad del mundo desarrollado (transmisión horizontal en adolescencia y edad adulta), la vacunación universal de los adolescentes es una alternativa válida. Esta segunda opción requiere necesariamente el cribado sistemático de HBsAg en las embarazadas para proceder, en su caso, a la inmunización activo-pasiva (vacunación + inmunoglobulina específica) de los recién nacidos de madre HBsAg positivo.

La vacunación selectiva supone la vacunación de aquellas personas que por su enfermedad (hemofílicos, politrasfundidos, hemodializados...), profesión (personal sanitario y otros profesionales), estilo de vida (drogadictos, promiscuos sexuales) o condiciones ambientales (viajeros a regiones de alta endemia, convivientes de portadores de HBsAg, reclusos, deficientes mentales...) están en frecuente contacto con sangre, líquidos corporales o material contaminado. En el ámbito pediátrico es preciso señalar la importancia de proteger, entre otros, a niños y adolescentes susceptibles en programas de trasplante, en programas de diálisis, hemofílicos, convivientes de portadores crónicos de HBsAg, residentes o asistentes de centros para discapacitados mentales, pertenecientes a ciertos grupos étnicos o emigrantes procedentes de países de elevada endemicidad.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

En los calendarios de vacunación infantil la vacunación se inicia en el mismo momento del nacimiento o a los 2-3 meses de edad, coincidiendo con otras vacunaciones sistemáticas. La primera opción es obligada cuando la madre es HBsAg positivo. Fuera de esta situación ambos esquemas son correctos en los países industrializados.

Así, en niños con peso superior a 2.000 gramos en el momento del nacimiento (de madre seronegativa), las posibles pautas serían

- a) Pauta de 0, 2, 6 meses. La primera dosis se aplica al nacimiento (vacuna monocomponente), antes de abandonar el hospital, la segunda a los 2 meses y la tercera a los 6 meses (como vacunas monocomponentes o combinadas).
- b) Pauta de 2, 4, 6 meses. La vacunación se inicia a los 2 meses de edad, la segunda y la tercera dosis a los 4 y 6 meses de edad (como vacunas monocomponentes o combinadas).

Cuando se aplican estas pautas, en niños inmunocompetentes, no se recomiendan determinaciones serológicas ni prevacunales ni postvacunales.

En niños prematuros (de madre seronegativa), se recomienda generalmente iniciar la vacunación cuando alcancen el peso de 2.000 gramos, o bien a los 2 meses de edad, si ha sido ésta la pauta usual en la comunidad o país en cuestión..

Como ya se ha indicado, en recién nacidos de cualquier peso, de madre HBsAg positivo, es crucial realizar la inmunización pasiva (0,5 mL de IGHB) precoz, dentro de las primeras 12 horas de vida, e iniciar la vacunación (pauta de 0, 1 y 6 meses, o bien de 0, 1, 2, 6-12 meses). En estos niños, resulta muy recomendable realizar estudios serológicos postvacunación, confirmando la seroconversión con antiHBs positivo y la negatividad del HBsAg a los 7-13 meses de edad. Si no se han conseguido respuestas inmunes protectoras está indicada una nueva pauta vacunal.

La vacunación en la adolescencia esta indicada cuando se ha optado por estas estrategias o cuando la vacunación teóricamente iniciada en la infancia no se hubiera llevado a buen término. La edad de inicio son los 11-13 años, con la pauta de 0, 1, 6 meses. No se recomiendan rutinariamente determinaciones serológicas ni prevacunales ni postvacunales.

En la vacunación de adolescentes puede utilizarse vacuna combinada hepatitis A-hepatitis B (Twinrix® pediátrico) con 360 UE de VHA inactivado y 10 µg de HBsAg recombinante, con el mismo esquema de 0, 1 y 6 meses de intervalo.

En pacientes inmunocomprometidos se recomienda administrar dosis doble de antígeno (según edad), al tiempo que se aumenta el número de dosis. La pauta de 0, 1, 2, 6-12 meses de intervalo favorece una protección más rápida y más eficaz.

La vacunación de los adultos (más de 15 años de edad) se realiza, con las formulaciones adecuadas, con los mismos intervalos de tiempo (pautas) que los adolescentes.

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular en la región anterolateral del vasto externo en niños recién nacidos y lactantes. En niños mayores y adolescentes se administrará en deltoides. Nunca se debe administrar en la región glútea, debido a que se ha observado una considerable menor inmunogenicidad en las personas vacunadas en esta zona anatómica. En realidad, el músculo glúteo no es adecuado para la administración de ningún tipo de vacuna (ni en niños ni en adultos), por la mayor reactividad ligada a la abundancia de tejido graso y el potencial riesgo de lesión nerviosa. Bajo ninguna circunstancia debe emplearse la vía intravenosa. En el caso de niños hemofílicos y en trombopénicos (por el riesgo de hemorragia), se puede emplear la vía subcutánea (comprobando respuesta de antiHBs). Los viales reconstituidos o las ampollas o jeringas precargadas, deben agitarse enérgicamente antes de la administración de la vacuna (vacunas adsorbidas).

Existe actualmente amplio consenso en no recomendar dosis de recuerdo en las personas correctamente inmunizadas que desarrollan anticuerpos. La protección

contra la infección virémica y la enfermedad clínica parece ser duradera en las personas con una memoria inmunológica de las células B intacta, a causa de la proliferación clonal inducida por nuevos contactos con el antígeno. En las estrategias de vacunación universal no deben por tanto, administrarse de modo rutinario dosis de recuerdo, ya que se acepta que el 95-98% de los vacunados desarrollan anticuerpos protectores. En las estrategias de vacunación selectiva puede considerarse la conveniencia de determinar el título postvacunal de antiHBs en primovacunados mayores de 30 años, en pacientes no inmunocompetentes y en profesionales con alta exposición al VHB.

Reacciones adversas

Las vacunas de la hepatitis B tienen un perfil de seguridad excelente. Las reacciones adversas locales son transitorias y se presentan levemente en alrededor del 25% de los vacunados en forma de irritación local con eritema, induración y dolor en el punto de inyección. Las reacciones generales, de incidencia muy baja, se caracterizan por febrícula, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, cefaleas y cansancio tipo gripal, artralgias y mialgias, y se resuelven en general espontáneamente. Otras raras reacciones ocasionales son erupción, prurito y urticaria. Con escasa frecuencia han sido descritos cuadros de síncope, hipotensión, broncoespasmo, angioedema, vasculitis y linfadenopatías. Algunas complicaciones neurológicas como vértigo o parestesias pueden presentarse rara vez. Complicaciones del tipo de síndrome de Guillain-Barré han sido descritas en postvacunados con preparados derivados de plasma, si bien la asociación no ha quedado firmemente establecida. Las vacunas disponibles tienen también un excelente perfil de seguridad en los recién nacidos, en los lactantes y en los adolescentes. En los nuevos preparados en forma de vacunas combinadas hexavalentes, no se han descrito incrementos de la frecuencia de reacciones adversas locales o sistémicas, comparables a las descritas con DTPa.

En 1999 surgió en EE.UU. la polémica sobre la toxicidad del tiomersal como conservante en algunas vacunas (hepatitis B y otras). Aunque los potenciales riesgos de éste conservante han sido, probablemente, sobrestimados, todos los preparados actualmente disponibles en España contra la hepatitis B están libres de tiomersal. Así mismo, los nuevos preparados de vacunas combinadas hexavalentes no contienen tampoco tiomersal.

La potencial asociación entre vacunación antihepatítica B y esclerosis múltiple ha sido también, objeto de polémica. En 1998 el gobierno francés decidió suspender temporalmente la vacunación escolar, trasladando la decisión de vacunar o no a padres y pediatras, basándose en dos estudios que sugerían la posible asociación causal con la esclerosis múltiple. Estudios posteriores de casos y controles, no han podido hallar relación causal entre ambos fenómenos. Uno de estos trabajos llegaba, además, a la conclusión que la vacunación contra la hepatitis B, el tétanos y

la gripe no influían en el curso clínico de la esclerosis múltiple previamente diagnosticada.

Precauciones y contraindicaciones

Las contraindicaciones son las generales de las vacunas inactivadas: anafilaxia a alguno de los componentes de la vacuna etc. En los recién nacidos prematuros de menos de 2.000 gramos (excepto que sean niños nacidos de madres portadoras del HBsAg), se ha recomendado demorar el inicio de la vacunación hasta que alcancen este peso.

No está contraindicada en mujeres embarazadas en riesgo de contraer la infección. Las potenciales complicaciones de la infección para la madre y para el neonato justifican la vacunación de las embarazadas susceptibles en riesgo.

Actuación en casos especiales

Vacunación de contactos

Los convivientes de portadores del VHB y enfermos con hepatitis B, deben ser estudiados serológicamente (HBsAg, antiHBc [IgM e IgG], antiHBs), para iniciar en los susceptibles, la vacunación con esquema 0, 1 y 6 meses (ó 0, 1, 2, 6-12 meses) de intervalo y con la dosis correspondiente según edad. En función de las circunstancias del contacto debe realizarse control postvacunal de seroconversión (antiHBs) 1-3 meses después de la última dosis vacunal.

Inmunoprofilaxis postexposición

Singular importancia tiene la profilaxis postexposición de los neonatos hijos de madre HBsAg positivo. Con la finalidad de evitar la infección y la muy probable evolución a la cronicidad de la misma, debe administrarse precozmente (primeras 12 horas del nacimiento) inmunoglobulina humana hiperinmune (IGHB), 0,5 mL por vía intramuscular, al tiempo que se inicia una pauta vacunal completa.

La profilaxis postexposición está así mismo indicada en caso de accidentes con lesión percutánea o permucosa por agujas u objetos punzantes en contacto con sangre o líquidos biológicos de fuente positiva o desconocida respecto del HBsAg. En esta situación, debe administrarse 0,06 mL por kg de peso (hasta un máximo de 5 mL para adultos) de IGHB al tiempo que se inicia una pauta de vacunación con esquema 0, 1, 2 meses como pauta rápida con una dosis de recuerdo a los 12 meses. En caso de que el accidentado hubiera sido previamente vacunado se administrará una única dosis de vacuna, especialmente si en el momento del accidente el título de antiHBs estuviera por debajo de 10 mUI/mL.

Bibliografía

- ARÍSTEGUI J, USONIS V, COOVADIA H, RIEDEMANN S, GATCHALIAN S, BOCK HL. «Facilitating the WHO Expanded Program of Immunization (EPI): the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b vaccine». *Inter Pediatr Infect Dis* 2003; 7: 143-151.
- ARÍSTEGUI J, DAL-RÉ R, DíEZ-DELGADO J, MARÉS J, CASANOVAS JM, GARCÍA-CORBEIRA P, et al: «Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and Hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age.» *Vaccine* 2003; 21: 3593-3600.
- ASCHERIO A, ZHANG SM, HERNAN MA, OLEK MJ, COPLAN PM, BRODOVICZ K, WALKER AM. «Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis». *N Engl J Med*. 2001; 344: 327-32.
- BAYAS JM, BRUGUERA M. «Vacuna antihepatitis B». En: SALLERAS LL, ed., *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones*, 2.^a ed. Barcelona: Masson SA, 2003; 281-304.
- BONANNI P. «Universal hepatitis B immunization: infant, and infant plus adolescent immunization». *Vaccine*. 1998; 16 (Suppl): S17-22.
- BOSNAK M, DIKICI B, BOSNAK V, HASPOLAT K. «Accelerated hepatitis B vaccination schedule in childhood». *Pediatrics International* 2002; 44: 663-665.
- BRUGUERA M, BAYAS JM, VILELLA A, TURAL C, GONZÁLEZ A, VIDAL J, DAL-RÉ R, SALLERAS LL. «Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and hepatitis B vaccine in young adults». *Vaccine* 1996; 14: 1407- 1411.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). «Availability of hepatitis B vaccine that does not contain thiomersal as a preservative». *MMWR* 1999; 48: 780-782.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). «Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative». *MMWR* 1999; 48: 996-8.
- CONFAVREUX C, SUISSA S, SADDIER P, BOURDES V, VUKUSIC S. «Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study». *N Engl J Med* 2001; 344: 319-26.
- EULER GL, COPELAND J, WILLIAMS WW. «Vaccination of infants and household members». *Am J Epidemiol* 2003; 157: 747-753.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. «Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?». *Lancet*. 2000; 355: 561-5.
- FISMAN DN, AGRAWAL D, LEDER K. «The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis». *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 1368-75.
- GANEM D. «Hepatitis B virus. Review». *Expert Rev. Vaccines* 2003; 2: 609-610.
- GUPTA I, RATHO R. «Immunogenicity and safety of two schedules of hepatitis B vaccination during pregnancy». *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 84-87.
- KIM MJ, NAFZIGER AN, HARRO CD, KEYSERLING HL, RAMSEY KM, DRUSANO GL, BERTINO JS. «Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response». *Vaccine* 2003; 21: 1174-1179.
- LOLEKHA S, WARACHIT B, HIRUNYACHOTE A, BOWONKIRATIKACHORN P, WEST DJ, POERSCHKE G. «Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg positive carrier mothers in Thailand». *Vaccine* 2002; 20: 3739-3743.

- MÉNDEZ L, CAMPINS M, RAMOS F, FERRER E. «Vacunación frente a hepatitis B y trasplante de progenitores hematopoyéticos». *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 37-38.
- STAJICH GV, LOPEZ GP, HARRY SW, SEXSON WR. «Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants». *J Pediatr*. 2000; 136: 679-81.
- VOLAD GJ, DE GAST GC, ITALIANDER E, VAN DER REIJDEN J, VAN HATTUM L. «Long-term immunity to hepatitis B infection after vaccination with recombinant hepatitis B vaccine». *Hepatology* 1995; 22: 325.
- WHO. «Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003». *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78: 366-371.
- WHO. «Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis». *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 149-152.

Recursos en Internet

- <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/hepatitisb.htm>
- <http://www.liverfoundation.org>
- <http://www.immunisation.nhs.uk/vhepb.html>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/index.htm>
- <http://www.partnersforimmunization.org/hepatitisb.html>
- <http://www.immunize.org/hepb/index.htm>
- <http://www.who.int/inf-fs/en/fact204.html>
- <http://www.who.int/vaccines-diseases/safety/hotspot/hepb.shtml>
- <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www613.pdf>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/hepb.pdf>
- <http://www.hepb.org/>
- <http://www.who.int/ith/>
- <http://www.vhpb.org/>

Preguntas

¿Cuánto dura la inmunidad proporcionada por un pauta completa de vacuna de la hepatitis B?

En personas inmunocompetentes la protección es muy prolongada, superior a los 15-20 años, y probablemente de por vida. En éstas personas no se recomienda la administración sistemática de dosis de recuerdo.

¿Cuándo debe realizarse examen serológico prevacunacional?

Únicamente en sujetos claramente incluíbles en grupos de riesgo (vacunación selectiva de sanitarios, pacientes en diálisis, homosexuales promiscuos, etcétera). No se precisan exámenes serológicos prevacunacionales en las estrategias de vacunación universal.

¿Cuándo debe realizarse examen serológico postvacunal?

En personas en que pueda esperarse una mala respuesta (inmunodeficientes) y en personas en elevado riesgo ocupacional. Generalmente se recomienda además en primovacunados de más de 30 años de edad.

¿Cuál es el riesgo de infección por el VHB en el recién nacido de madre portadora de HBsAg?

Muy elevado. La prevención requiere la inmunización precoz (primeras 12 horas de vida) pasiva-activa con inmunoglobulina hiperinmune (antihepatitis B) (0,5 mL de IGHB) y vacunación (pauta de 0, 1 y 6 meses, o bien de 0, 1, 2, 6-12 meses).

Meningococo

José Antonio Navarro Alonso

Microorganismo causal

Neisseria meningitidis es un diplococo aerobio gram negativo. Se clasifica en serogrupos según la reactividad inmunológica de su cápsula polisacárida. El polisacárido capsular es un homopolímero o un heteropolímero de unidades repetitivas de monosacáridos, disacáridos o trisacáridos, habiéndose descrito hasta la fecha 13 serogrupos (A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W₁₃₅, H, I, K y L). También se clasifica según sus proteínas de membrana externa clase 1 (porA) en 11 serosubtipos, según las de clase 2 ó 3 (PorB) en 20 serotipos y según los lipooligosacáridos (inmunotipos). El subtipaje molecular con la utilización del análisis electroforético de isoenzimas (MLEE), la secuenciación de genes «housekeeping» (MLST) y la electroforesis de campo pulsado (PFGE), permiten estimar la relación genética de los clones de meningococos, la naturaleza de sus cambios evolutivos y su potencial de causar epidemias, independientemente del serogrupo. Recientemente se ha descrito la capacidad del meningococo de modificar los genes que codifican su cápsula («capsular switching») lo que podría suponer un importante mecanismo de virulencia tanto del meningococo como de otros gérmenes capsulados.

Epidemiología

La enfermedad meningocócica sigue siendo una de las infecciones más temidas debido a su rápida progresión y a su tendencia a originar brotes y epidemias. Globalmente, cada año se registran 500.000 casos y 50.000 muertes por este patógeno. La mortalidad de la sepsis meningocócica puede alcanzar el 15-20%, y en países desarrollados, donde otras infecciones graves se han controlado mediante agresivas campañas de vacunación, esta infección es la causa más frecuente de muerte en la infancia, aunque con la instauración de los cuidados intensivos se puede reducir la letalidad a menos del 5%. No obstante, las complicaciones y secuelas siguen siendo un aspecto muy importante de esta enfermedad.

En la mayoría de los países del mundo la enfermedad meningocócica es endémica con tasas de ataque que oscilan entre 1 y 5 por 100.000 habitantes, apareciendo ocasionalmente brotes epidémicos. Estos son más explosivos en el llamado «cinturón africano de la meningitis», respecto de los que aparecen en Europa o en América. No están completamente estudiados los factores de riesgo para la aparición de enfermedad invasora y de epidemias, pero se apuntan como probables responsables la susceptibilidad inmunitaria de la población, algunas condiciones climáticas específicas, el status socioeconómico, las infecciones concurrentes y la hipervirulencia de algunas cepas.

El reservorio es exclusivamente humano siendo frecuente el transporte nasofaríngeo asintomático, del orden del 5 al 15% en adolescentes y en adultos jóvenes. Es mucho menos frecuente, inferior al 1%, en adultos. La transmisión es de persona a persona mediante el contacto directo con las secreciones respiratorias de los infectados. La mayoría de los casos aparecen como consecuencia de la exposición a los portadores asintomáticos y muy pocos se deben al contacto directo con pacientes con enfermedad meningocócica. El periodo de incubación es de 1 a 10 días y generalmente inferior a 4.

El riesgo de padecimiento de enfermedad invasora es mayor en niños por debajo de los 5 años y va decreciendo a medida que aumenta la edad, aunque con un pico secundario de incidencia en adolescentes y adultos jóvenes en situaciones de brotes epidémicos. La susceptibilidad está aumentada en alcohólicos, en fumadores, en situaciones de hacinamiento, en infecciones respiratorias de vías altas concomitantes, en personas con deficiencia de fracciones terminales del complemento y en aquellos con asplenia anatómica o funcional.

La letalidad en los menores de 5 años está alrededor del 5% mientras que puede alcanzar hasta el 25% en adolescentes y en adultos. La supervivencia a la enfermedad meningocócica parece estar relacionada con los genes que codifican la interleuquina-1 (IL-1).

En todos los países, la incidencia de enfermedad por serogrupo B es mayor en niños menores de 1 año, mientras que aunque la causada por el serogrupo C también afecta a niños pequeños, frecuentemente provoca brotes localizados en adolescentes.

Incidencia mundial

La enfermedad meningocócica tiene una distribución universal, aunque varía el serogrupo según las distintas partes del mundo. De los 13 serogrupos identificados, 5 (A, B, C, Y, y W135) son los responsables de la mayoría de la enfermedad, y de éstos, los serogrupos A, B y C suponen el 90% de todos los casos de enfermedad meningocócica. El serogrupo B y el C son los responsables de la mayoría de los casos registrados en Europa y en América, mientras que los serogrupos A y C predominan en Asia y en África. El serogrupo C perteneciente al complejo clonal ET-37 (tipo electroforético) ha sido el responsable de epidemias recientes en Europa, América y

África. El aislamiento del serogrupo Y ha aumentado últimamente en los Estados Unidos de Norteamérica, en Israel y en Suecia, con una tendencia a originar enfermedad de tipo neumónico en ancianos y el serogrupo W135 se comenzó a detectar en algunas regiones de Occidente, introducido por peregrinos procedentes de Arabia Saudita y, en el año 2002, este serogrupo ha originado importantes epidemias en el África subsahariana, particularmente en Burkina Faso.

En los últimos años de la década anterior el serogrupo B causó el 68% de los casos en Europa con tasas de ataque de 5 a 50 por 100.000 personas, y el mismo serogrupo perteneciente al complejo clonal ET-5 (tipo electroforético) fue el responsable de una importante epidemia en algunas zonas de los Estados Unidos de Norteamérica entre 1992 y 1994. En Europa y durante el bienio 1998/99 el serogrupo B se ha aislado mayoritariamente en Noruega, Holanda, Alemania y Dinamarca, mientras que el C lo ha sido en Escocia, en Grecia, en la República de Irlanda, en el Reino Unido, en España, en la República Checa y en Eslovaquia.

En los últimos 100 años, la enfermedad meningocócica por el serogrupo A ha supuesto un gran reto para la Salud Pública en la región africana del «cinturón de la meningitis», zona de sabana que se extiende desde Etiopía en el Este hasta Senegal en el Oeste (Figura 1). Las epidemias comienzan durante la estación seca (enero a marzo)

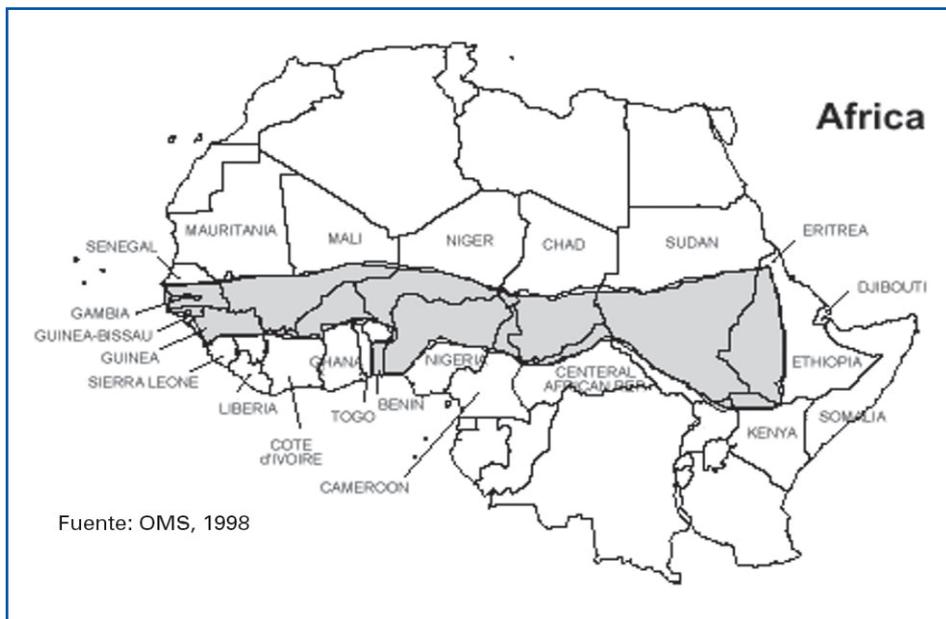


Figura 1. Áreas geográficas de África con frecuentes epidemias de enfermedad meningocócica (cinturón de la meningitis)

y finalizan al comienzo de la estación lluviosa (mayo a junio). Habitualmente las tasas de enfermedad son mucho mayores que las de los países industrializados, pero cada 7 a 14 años aparecen epidemias que llagan a superar tasas de ataque de 1000 por 100.000 habitantes. La mayor epidemia en esta región se registró en 1996 con 152.813 casos y 15.783 muertes.

En contraste con las epidemias africanas de serogrupo A (de comienzo brusco y de corta duración), las del grupo B se instauran gradualmente a lo largo de varios años y tienen una duración superior a una década.

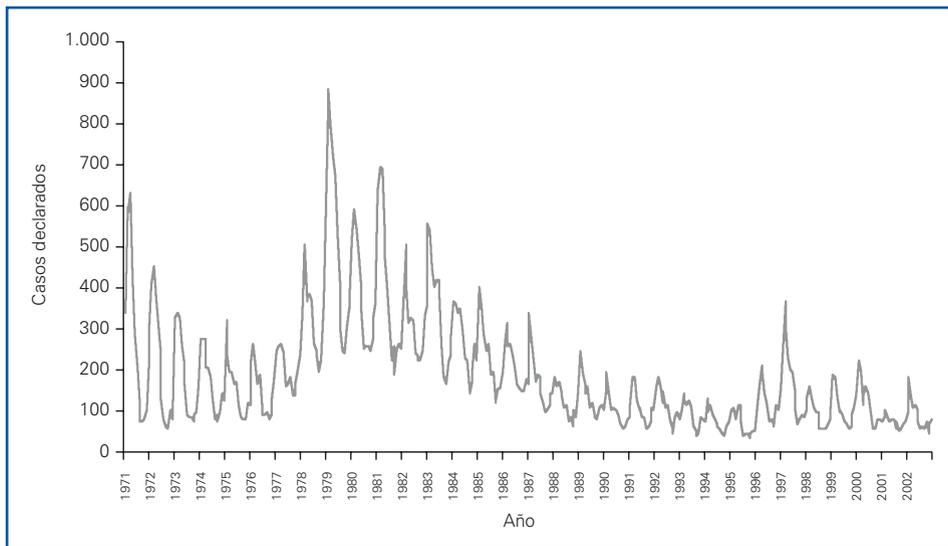
Incidencia en España

En España, destaca la importante disminución de los casos originados por el serogrupo C desde la temporada 2001/2002 como consecuencia de la introducción de la vacuna antimeningocócica C en los calendarios rutinarios de vacunación y el mantenimiento de la incidencia de los casos debidos al serogrupo B (Tabla 1). Durante la temporada 2000/2001, las tasas acumuladas de enfermedad meningocócica alcanzaron el $2,39/10^5$, siendo el serogrupo B el aislado con más frecuencia (453 casos) seguido del serogrupo C (158 casos). En la temporada 2001/2002, la incidencia es de $2,85/10^5$, a expensas fundamentalmente del serogrupo B. Por grupos de edad, ha aumentado en la temporada 2001/2002 la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C entre los 10 y 24 años y en los mayores de 65 años. La distribución cuatrisesmanal de casos declarados en España durante el periodo 1971-2002 se muestra en la Figura 2.

Tabla 1. Enfermedad meningocócica en España 1997-2002. Casos y tasas por 100.000 habitantes, según serogrupo y temporadas epidemiológicas

Casos	1997/98		1998/99		1999/00		2000/01		2001/02	
	Casos	Tasas								
Totales	1.242	3.15	1.304	3.31	1.617	4.12	961	2.39	1.155	2.85
Serogrupo B	474	1.20	564	1.43	613	1.55	453	1.13	526	1.30
Serogrupo C	340	0.86	323	0.82	411	1.04	158	0.39	231	0.57
Otros serogrupos	18	0.05	14	0.04	20	0.05	20	0.04		
Sin agrupar	31	0.08	26	0.07	39	0.10	49	0.12		
Casos probables	379	0.96	377	0.96	544	1.38	268	0.67		

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología y Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. «Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2001». Bol Epidemiol Sem 2002;10:49-60.



Fuente: Centro Nacional Epidemiología. Declaración EDO.

Figura 2. Enfermedad meningocócica. España 1971-2002. Serie cuatrisesmanal

Manifestaciones clínicas

Uno de los retos en el diagnóstico de la enfermedad meningocócica es el que sus manifestaciones clínicas son, a veces, indistinguibles de aquellas infecciones más comunes pero menos graves. Los síntomas de la infección meníngea son similares a los de otras formas de meningitis purulentas con cefalea de aparición brusca, fiebre, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, fotofobia y alteración de la conciencia. La meningococemia se caracteriza por una fiebre de aparición repentina con rash purpúrico o petequeal que puede progresar a una púrpura fulminante con hipotensión, hemorragia suprarrenal y fallo multiorgánico. En el 5 a 15% de los pacientes con enfermedad meningocócica invasora hay neumonía. Con menor frecuencia, el meningococo se asocia otros síndromes clínicos como conjuntivitis, otitis media, epiglotitis, artritis, uretritis, pericarditis y meningococemia crónica (Tabla 2).

El cultivo bacteriológico en líquidos habitualmente estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, lesiones cutáneas...) es el clásico método diagnóstico aunque su sensibilidad puede ser baja cuando se obtiene una vez comenzado el tratamiento. La tinción de Gram todavía se considera como un método preciso y rápido para identificar a *N. meningitidis*. La detección del antígeno polisacárido en líquido cefalorraquídeo y otros sitios habitualmente estériles es un método rápido y específico

Tabla 2. Síndromes infecciosos asociados con la enfermedad meningocócica*

Meningitis meningocócica
Bacteriemia meningocócica
Meningococemia (Púrpura fulminante y Síndrome de Waterhouse-Friderichsen)
Infección respiratoria
• Neumonía
• Epiglotitis
• Otitis media
Infección focal
• Conjuntivitis
• Artritis séptica
• Uretritis
• Pericarditis purulenta
Meningococemia crónica

* En un individuo puede presentarse más de un síndrome simultáneamente

Fuente: Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J. «Meningococcal disease». N Eng J Med 2001;344:1378-1388.

que identifica el serogrupo pero que con cierta frecuencia adolece de sensibilidad, aunque no se ve afectado por el tratamiento antibiótico previo. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo u otros sitios estériles ofrece la ventaja de identificar el serogrupo mediante el análisis del DNA de *N. meningitidis* y es una herramienta muy útil para el diagnóstico rápido. Su sensibilidad es mayor que la del cultivo, particularmente si ha existido tratamiento previo con antibióticos.

Una vez aislado el meningococo es muy importante proceder a conocer el serogrupo, serosubtipo, serotipo, su pertenencia a un clon específico y su sensibilidad a los antibióticos.

Vacuna antimeningocócica frente al serogrupo A

Se dispone desde hace más de dos décadas de **vacunas polisacáridas simples** frente a varios de los serogrupos de *N. meningitidis*, tales como A,C,Y,W₁₃₅. La vacuna frente a estos cuatro serogrupos no se encuentra disponible en España y no se suele utilizar rutinariamente debido a los relativamente escasos aislamientos de los serogrupos Y y W₁₃₅, aunque las autoridades saudíes la exigen para los peregrinos a La Meca. En España se dispone de una vacuna bivalente polisacárida pura (no conjugada) frente a los serogrupos A y C, que está constituida por 50 microgramos de cada polisacárido capsular liofilizado (Tabla 3).

Tabla 3. Vacunas antimeningocócicas polisacáridas puras (no conjugadas) disponibles en España

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
Mencevax [®] (GlaxoSmithKline)	Polisacáridos capsulares purificados A-C: 50 microgramos. Cloruro sódico Agua	Liofilizado 1 dosis = 0,5 mL	Entre +2°C y +8°C. No congelar Administrar inmediatamente tras la reconstitución
Vacuna antimeningocócica A+C [®] (Aventis Pasteur MSD)	Vial: Polisacáridos capsulares purificados A-C: 50 microgramos. Cloruro sódico Solución tamponada isotónica	Liofilizado 1 dosis = 0,5 mL	Entre +2°C y +8°C. No congelar Administrar inmediatamente tras la reconstitución

Inmunogenicidad y efectividad

En general las vacunas polisacáridas no conjugadas son inmunógenas a partir de los dos años de vida, aunque el componente A, al ser más inmunógeno, ya puede inducir una respuesta inmune apreciable a partir de los 3 meses de vida.

Los estudios de inmunogenicidad no abundan y proporcionan resultados contradictorios. Para obtener un nivel apreciable de anticuerpos séricos, en niños pequeños, se necesitan 2 dosis de vacuna del polisacárido del grupo A, aunque decae la titulación a niveles prevacunales a los dieciocho meses de la administración. La Organización Mundial de la Salud estima que hacen falta como mínimo 4 dosis en los primeros 5 años de la vida para mantener una cantidad apreciable de anticuerpos, pero hay que tener presente que la seguridad y la efectividad de este régimen no está ampliamente documentada.

Se ha comprobado como tras la administración de un recuerdo de vacuna polisacárida del serogrupo A a los 15-18 meses y a los 4-6 años, en lactantes primovacunados con dicha vacuna, los títulos de anticuerpos anticapsulares aumentan significativamente y pueden persistir hasta los 10 años de vida. En menores de 12 meses una respuesta importante de anticuerpos se mantiene durante 1 año como máximo y 2 años en los primovacunados a los 12-17 meses. En vacunados de 1 a 4 años con un recuerdo 2 años más tarde, los títulos de anticuerpos habían caído a niveles prevacunales cuando se estudiaron 5 años más tarde y en adultos la actividad bactericida sérica decayó en los 2 años subsiguientes pero persistieron por encima de niveles basales a los 10 años. En niños primovacunados con 4 o más años, la efectividad decae progresivamente a partir de los 3 años. Algunos autores postulan que las respuestas de anticuerpos por técnicas de ELISA a las revacunaciones son mejores que las de la primovacunación, mientras que otros afirman que por técnicas de actividad antibactericida sérica existe una hiporrespuesta inmu-

nológica parcial a dosis repetidas. En esta línea, otros estudios han demostrado que en niños vacunados entre los 1 y 4 años con vacuna bivalente A+C, los títulos de anticuerpos frente al polisacárido A caían a niveles prevacunales cinco años más tarde a pesar de haber recibido una dosis de recuerdo dos años después de la vacunación inicial.

Respecto de la **vacuna conjugada** antimeningocócica frente al serogrupo A, los ensayos efectuados hasta la fecha ponen de manifiesto que un régimen de 3 dosis de vacuna conjugada a los 2, 3 y 4 meses de edad proporcionan mayor titulación de anticuerpos que dos dosis de vacuna simple a los 3 y 6 meses; además, en lactantes primovacunados con vacuna conjugada no se ha comprobado inducción de memoria inmunológica sérica al revacunarlos en el segundo año de la vida con vacuna simple polisacárida, aunque otros estudios sí sugieren inducción de memoria. De hecho, en niños de 2 a 3 años vacunados con vacuna conjugada con toxoide diftérico se ha observado aparición de memoria inmunológica, puesta de manifiesto al persistir niveles de anticuerpos de alta avidéz un año después de la vacunación, similares a los obtenidos un mes más tarde. Al comparar los niveles séricos de IgG frente a la cápsula del serogrupo A en adultos inmunizados con vacuna simple o con conjugada, no se han observado diferencias entre los niveles alcanzados por cada una de ellas, pero sí se ha demostrado una mejor respuesta de la vacuna conjugada respecto de la simple, al comparar dos dosis de ambas vacunas en niños de 18 a 24 meses, por lo menos en lo que se refiere a la actividad bactericida sérica, no en cuanto a los anticuerpos totales por la técnica de ELISA. Al igual que ocurre con otras vacunas polisacárido-proteína, la respuesta inmune sérica aumenta a medida que aumenta el número de dosis pero hay una caída rápida de anticuerpos meses después de la primovacunación.

En epidemias de enfermedad meningocócica por serogrupo A en África, la efectividad clínica de la **vacuna polisacárida** ha ascendido al 87%, aunque la efectividad en niños menores de 4 años cuando recibieron la primovacunación descendió a menos del 10% a los 3 años.

Todavía no se han llevado ensayos a gran escala para valorar la efectividad clínica y las pautas idóneas de utilización de la **vacuna conjugada** antimeningocócica frente al serogrupo A.

Sí se ha demostrado, por otra parte, que la vacuna conjugada frente al serogrupo A reduce el transporte nasofaríngeo de *N. meningitidis* de ese mismo serogrupo, aunque no hay evidencia de aparición de memoria inmunológica mucosa de IgA.

Reacciones adversas

La vacuna antimeningocócica simple A+C es, en general, poco reactogénica. Sus efectos secundarios son mayoritariamente de tipo local y transitorio: dolor, eritema e induración a las 24-48 horas de la administración hasta en un 50% de vacunados. Se ha descrito fiebre moderada hasta en un 5% de los vacunados, particularmente en lactantes. Las reacciones graves son muy infrecuentes e incluyen reacciones alérgicas

del tipo de urticaria y dificultad respiratoria en menos de 0,1/100.000 dosis y anafilaxia en menos de 1 por millón de dosis.

No se ha estudiado la seguridad de la vacuna conjugada en grandes grupos de población, pero aparecen eritema e induración local en una cuarta parte de los vacunados y fiebre superior a 38°C en el 5-10%.

Recomendaciones

No se recomienda la utilización rutinaria de la vacuna simple antimeningocócica A por: a) necesidad de varias dosis durante la infancia, b) corta duración de la protección tras una dosis, y c) ausencia de efecto sobre la colonización nasofaríngea. Las indicaciones, por tanto, son muy restrictivas:

1. Contactos de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo A.
2. Adultos con asplenia funcional o anatómica (a ser posible de 6 semanas a 14 días antes de la esplenectomía. Si no es posible en la fase prequirúrgica, se administrará cuando se establezca el estado general del paciente).
3. Personas con déficit de complemento, de properdina o de factor D.
4. Personal de laboratorios o industrias que trabaja con muestras de *N. meningitidis*.
5. Brotes epidémicos de enfermedad meningocócica por serogrupo A.
6. Viajes a zonas endémicas de enfermedad meningocócica por serogrupo A («cinturón africano de la meningitis»).
7. Los peregrinos a La Meca deberán recibir la vacuna tetravalente simple (A+C+Y+W₁₃₅), como mínimo 2 semanas antes de la partida.

No se han establecido, hasta la fecha, indicaciones de uso de la vacuna conjugada.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

La vacuna polisacárida simple se administra por vía intramuscular o subcutánea en dosis de 0,5 mL. La pauta más comúnmente aceptada es aquella en la que los niños de 3 a 23 meses recibirán dos dosis de vacuna polisacárida del serogrupo A con un intervalo entre ellas de 2 ó 3 meses, y 1 dosis para los que tengan dos o más años, existiendo poca evidencia para sustentar recomendaciones de dosis repetidas de recuerdos vacunales, aunque en general se recomienda una dosis de recuerdo de 6 meses a 3 años más tarde en aquellos que recibieron la primovacuna con menos de 5 años (Tabla 4).

A pesar de las limitaciones de las vacunas polisacáridas simples, algunos autores apoyan su utilización rutinaria en niños del África subsahariana, con un esquema de 2 dosis de vacuna frente al serogrupo A a los 3 meses y una dosis de vacuna A+C a los 2 y 5-6 años, administrando una dosis de A+C+Y+W₁₃₅ a todos los mayores de 6 años no vacunados con anterioridad.

Todavía no se ha establecido la posología para la vacuna conjugada.

Tabla 4. Intervalo recomendado entre dosis de vacuna antimeningocócica simple A para sujetos expuestos repetidamente a *N. meningitidis* serogrupo A

Edad de primovacunación	Número de dosis en primovacunación	Intervalo entre la última dosis y la revacunación
3 a 12 meses	2 dosis con intervalo de 2-3 meses	6 a 12 meses
13 a 23 meses	2 dosis con intervalo de 2-3 meses	1 a 2 años
2 a 5 años	1 dosis	2 a 3 años
≥ 6 años	1 dosis	≥5 años

Fuente: National Advisory Committee on Immunisation. «Statement on recommended use of meningococcal vaccines». Canada Communicable Disease Report 2001;27 (ACS-6): 1-36.

Precauciones y contraindicaciones

Las contraindicaciones son las generales para todas la vacunas: enfermedad febril aguda concomitante y reacción anafiláctica previa a esa vacuna o a alguno de sus componentes.

La vacuna no protege frente a la enfermedad causada por cualquier otro de los serogrupos meningocócicos, así como tampoco proporciona una protección absoluta frente a los serogrupos vacunales.

Interacciones

No se conocen interacciones de la vacuna polisacárida simple con ninguna otra de las vacunas rutinarias del calendario sistemático de vacunación.

Vacuna antimeningocócica frente al serogrupo W₁₃₅

No se dispone en España de ningún preparado que contenga este serogrupo. Por medicación extranjera se puede solicitar la vacuna tetravalente polisacárida simple (A+C+Y+W₁₃₅). Recientemente y como consecuencia de las epidemias que azotan al «cinturón africano de la meningitis», el laboratorio GlaxoSmithKline produce para los países incluidos en esa zona, una vacuna trivalente polisacárida simple (A+C+W₁₃₅).

Vacuna antimeningocócica frente al serogrupo C

Existen dos tipos diferentes de preparados frente a *N. meningitidis* del serogrupo C; uno de ellos es el preparado «simple» combinado con el polisacárido A, y otro de reciente introducción en el que el polisacárido C se encuentra covalentemente unido (conjugado) a una proteína transportadora. De este último se dispone

de 4 formulaciones comerciales: 3 que utilizan como proteína transportadora la toxina diftérica atóxica CRM₁₉₇ y uno que emplea el toxoide tetánico (Tabla 5). Reino Unido, Irlanda, Canadá, Holanda, Islandia, Australia, Bélgica, España y algunas regiones de Francia, Italia y Suiza ya tienen introducida en sus calendarios sistemáticos de vacunación la vacuna conjugada antimeningocócica frente al serogrupo C.

Tabla 5. Vacunas conjugadas antimeningocócicas frente al serogrupo C

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
Meningitec® (Wyeth Farma)	10 microgramos de oligosacárido meningocócico del grupo C conjugado con 15 microgramos de CRM ₁₉₇ . Fosfato de aluminio y cloruro sódico	Vial de 0,5 mL.	Conservación entre 2 y 8°C. Desechar si se expone a temperaturas inferiores a 2°C o por encima de 25°C durante 24 horas o más.
Menjugate® (Dr. Esteve)	Liofilizado con 10 microgramos de oligosacárido meningocócico del grupo C conjugado con 12,5-25 microgramos de CRM ₁₉₇ + Manitol, fosfato sódico monobásico monohidrato y fosfato sódico dibásico heptahidrato Disolvente: 1 mg. de hidróxido de aluminio y cloruro sódico	Vial de liofilizado y una ampolla de disolvente de 0,5 mL.	El liofilizado es estable durante 3 meses a +30°C, tras almacenamiento entre +2°C y +8°C durante 18 meses. El disolvente es estable a +30°C durante 18 meses. Usar inmediatamente tras la reconstitución
NeisVac-C® (Baxter)	10 microgramos de polisacárido (de O-acetilado) meningocócico del grupo C conjugado con 10-20 microgramos de toxoide tetánico adsorbido en 0,5 mg. de hidróxido de aluminio	Jeringa precargada con 0,5 mL.	Entre +2°C y +8°C. Estable entre +8°C y +40°C durante menos de 30 días
Meninvact® (Aventis Pasteur- MSD)	Liofilizado con 10 microgramos de oligosacárido meningocócico del grupo C conjugado con 12,5-25 microgramos de CRM ₁₉₇ + Manitol, fosfato sódico monobásico monohidrato y fosfato sódico dibásico heptahidrato Disolvente: 1 mg. de hidróxido de aluminio y cloruro sódico	Vial de liofilizado y una ampolla de disolvente de 0,5 mL.	El liofilizado es estable durante 3 meses a +30°C, tras almacenamiento entre +2°C y +8°C durante 18 meses. El disolvente es estable a +30°C durante 18 meses. Usar inmediatamente tras la reconstitución

Existen otras vacunas polisacáridas simples tetravalentes A+C+Y+W₁₃₅ no disponibles en España: Mencevax ACWY (GlaxoSmithKline) y Menomune-A/C/Y/W₁₃₅ (Aventis Pasteur MSD).

En un futuro no muy lejano se podrá disponer de **vacunas conjugadas combinadas** tetravalentes frente a los serogrupos A+C+Y+W₁₃₅ (TetraMenD de Aventis Pasteur MSD), de vacunas conjugadas combinadas bivalentes frente a los serogrupos A y C y de vacunas combinadas antimeningocócica C con antineumocócica de 9 serotipos, ambas conjugadas con CRM₁₉₇.

Inmunogenicidad y efectividad

La **vacuna polisacárida simple** no es inmunógena, generalmente, por debajo de los 2 años de vida y la respuesta inmune es directamente proporcional a la edad del receptor. Los títulos de anticuerpos anti C alcanzados en niños pequeños tras la vacunación decaen de una manera importante a los 12 meses. En niños primovacunados con 4 o más años, la efectividad decae progresivamente a partir de los 3 años. En adolescentes y adultos, la actividad bactericida sérica puede persistir por encima de los niveles prevacunales durante 10 años. Por otra parte, las inmunizaciones repetidas con el preparado polisacárido parecen inducir una «hiporrespuesta inmunológica parcial», que se pondría de manifiesto por una menor titulación de anticuerpos anticapsulares y una menor actividad bactericida sérica con las revacunaciones respecto a la primovacunación. Esta «hiporrespuesta», podría obviarse, al menos parcialmente, con la administración de vacuna conjugada posteriormente. En cualquier caso no está claro el significado clínico de esta respuesta reducida. Estas características motivan que no haya sido viable su inclusión en los calendarios vacunales sistemáticos, reservándose su uso para situaciones epidémicas.

Al mes de la vacunación con la vacuna polisacárida simple se detecta aparición de anticuerpos salivares tipo IgG e IgA.

A mediados de la década anterior, aparecieron los primeros ensayos clínicos en los que se conjugaba covalentemente uno o dos polisacáridos capsulares (C y/o A) con una proteína transportadora o «carrier», al igual que en su día se hizo con el polisacárido de *Haemophilus influenzae* b, de tal manera que al presentar un antígeno proteico cambiaría la rama del sistema inmune hacia una de tipo linfocito T dependiente, con lo que teóricamente se conseguiría una buena inmunogenicidad en los niños menores de 18 meses, y se generaría una buena respuesta anamnésica con administraciones repetidas, esto es, con corto periodo de latencia, precisando dosis bajas de antígeno para obtener una respuesta satisfactoria, aparición de anticuerpos fundamentalmente de la subclase IgG1, en altas concentraciones, de larga duración y de alta avidéz por el antígeno, con estimulación de la cascada del complemento y capacidad opsonofagocítica antibacteriana.

La **vacuna antimeningocócica conjugada** es inmunógena en lactantes, incluidos los que nacieron prematuros, niños, escolares y adolescentes, y genera anticuerpos de alta calidad y aparición de memoria inmunológica al revacunar con vacuna polisacárida. También se ha observado como aparecen anticuerpos anticapsulares de tipo IgG e IgA en saliva, lo que explica que reduzca el transporte nasofaríngeo de *N. meningitidis* incluida en la vacuna en un 66%, al menos durante el año siguiente a su recepción, confiriendo, por tanto, inmunidad grupal al disminuir la circulación bacteriana intracomunitaria. Como en el caso de la vacuna conjugada frente al serogrupo A, no genera memoria inmunológica mucosa de tipo IgA. Hasta ahora, se ha comprobado una duración de la memoria inmunológica sérica de hasta 5 años. En niños con infección por HIV, la inmunogenicidad, tras primovacunación o tras un recuerdo en los no respondedores, es claramente inferior respecto de la de los niños sanos.

En los ensayos publicados hasta la fecha, en mayores de 12 meses, el preparado que conjuga el polisacárido C con la proteína tetánica ha sido el más inmunógeno en actividad bactericida sérica y en desarrollar anticuerpos de alta avidéz, respecto de los otros dos.

La efectividad clínica de la **vacuna simple antimeningocócica C** en el control de brotes epidémicos originados por ese serotipo ha sido ampliamente contrastada en Estados Unidos, Canadá y España, oscilando entre el 41% y el 94% en 2 años de seguimiento, siendo mayor a medida que aumentaba la edad de los vacunados.

La efectividad de la **vacuna antimeningocócica C conjugada** es excelente. En Inglaterra y Gales, tras 28 meses de seguimiento, ha alcanzado el 89%, 87%, 100%, 95% y 94% en niños menores de 6 meses, de 12 a 24 meses, en preescolares, en escolares de 5 a 14 años y en adolescentes de 15 a 17 años, respectivamente. Por otra parte, tras su uso masivo en el Reino Unido, no se ha objetivado incremento de los casos de enfermedad por el serogrupo B, ni aumento del transporte nasofaríngeo de otros serogrupos. Basándose en la experiencia adquirida con la vacuna frente a *H. influenzae* tipo b, es de esperar una protección clínica de al menos 10 años tras la administración de 3 y 1 dosis de vacuna conjugada en lactantes y niños, respectivamente.

Recomendaciones

Las indicaciones que existían para la vacuna polisacárida simple, una vez que se dispone de la vacuna conjugada, se mantienen, pero utilizando este último preparado.

1. Contactos de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C. En el caso de haber recibido con anterioridad la vacuna polisacárida simple, se aconseja un intervalo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada.
2. Personas con déficit de complemento, de properdina o de factor D. En el caso de haber recibido con anterioridad la vacuna polisacárida simple, se aconseja un intervalo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada. Si la primovacunación se efectúa con vacuna conjugada, opcionalmente, se puede revacunar a partir de las 2 semanas con vacuna polisacárida simple, siempre que el receptor tenga más de 2 años.
3. Personal de laboratorios o industrias que trabaja con muestras de *N. meningitidis*. En este caso es conveniente vacunar con vacuna tetravalente simple.
4. Brotes epidémicos de enfermedad meningocócica por serogrupo C.
5. Convalecientes de enfermedad meningocócica por el serogrupo C, no vacunados previamente o vacunados con anterioridad con vacuna conjugada o polisacárida. En estos casos recibirán la vacuna al alta hospitalaria.
6. Adultos con asplenia funcional o anatómica (a ser posible de 10 a 14 días antes de la esplenectomía. Si no es posible en la fase prequirúrgica, se administrará cuando se estabilice el estado general del paciente). En el caso de haber recibido con anterioridad la vacuna polisacárida simple, se aconseja un inter-

valo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada. Si la primovacuna-
ción se efectúa con vacuna conjugada, opcionalmente, se puede revacunar a partir
de las 2 semanas con vacuna polisacárida simple, siempre que el receptor
tenga más de 2 años, para conseguir un efecto «booster», o con una segunda
dosis de vacuna conjugada.

7. Adolescentes con implantes cocleares o que estén programados para recibirlos.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

La vacuna polisacárida A+C se administra por vía subcutánea o intramuscular en
dosis de 0,5 mL. Su posología se refleja en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Posología de la vacuna polisacárida simple antimeningocócica C⁽¹⁾

Edad de primovacuna- ción ⁽¹⁾	Número de dosis	Revacunaciones ⁽²⁾
2-3 años	1	1-3 años
≥4 años	1	3-5 años

(1) Siempre que persista el motivo que provocó la primovacuna-
ción.

(2) La revacunación se efectuará con una sola dosis.

La posología de la vacuna tetravalente polisacárida simple se presenta en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Pauta de inmunización con la vacuna polisacárida pura antimeningocócica
A+C+Y+W₁₃₅ antes de emprender un viaje a zona endémica

Edad	Número de dosis	Observaciones
> 3 años	1 dosis	Excepto si la recibieron 3 años antes. Administrar como mínimo 10 días antes de la partida
3 meses a 3 años	2 dosis separadas por 3 meses	La protección frente al serogrupo C y W ₁₃₅ puede no ser óptima. La inmu- nización con vacuna conjugada C pre- cederá en 2 semanas a la tetravalente

Fuente: CDSC. «Quadrivalent meningococcal immunisation required for pilgrims to Saudi Arabia». *Commun Dis Rep CDR Weekly* (serial online) 2001 (cited 8 november 2001) 45: Disponible en: <http://www.phls.co.uk/publications>

La vacuna conjugada frente a *N. meningitidis* serogrupo C se administra por vía
intramuscular en dosis de 0,5 mL. La posología se indica en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Posología de la vacuna conjugada frente a *N. meningitidis* serogrupo C

Edad de primovacación	Número de dosis	Intervalo
2-11 meses	2-3 dosis ⁽¹⁾	1-2 meses
≥ 12 meses	1 dosis	—

⁽¹⁾ NeisVac- C: 2 dosis. Resto de vacunas conjugadas frente a *N. meningitidis* serogrupo C: 3 dosis

La vacuna conjugada induce memoria inmunológica como mínimo hasta 5 años tras la vacunación, por lo que no parece que sean necesarias las revacunaciones, aunque actualmente no existen datos para afirmar que esa memoria (y presumiblemente la protección clínica) persista más allá de ese tiempo.

Reacciones adversas

La seguridad de la vacuna polisacárida simple anti C ya ha quedado detallada en el apartado correspondiente al serogrupo A.

Los datos de reacciones adversas de la vacuna antimeningocócica conjugada anti C en el Reino Unido, hasta la mitad del año 2001 apuntan a un excelente perfil de seguridad: náuseas ($1,5/10^4$ dosis), cefaleas ($1,4/10^4$ dosis), reacción local ($0,8/10^4$ dosis), fiebre ($0,8/10^4$ dosis), convulsiones-episodios sincopales ($0,2/10^5$ dosis) y anafilaxia ($0,3/10^5$ dosis).

Tras la vacunación de niños con infección por HIV, no aumenta la carga viral ni disminuyen los CD4.

Precauciones y contraindicaciones

Las contraindicaciones son las generales para todas la vacunas: enfermedad febril aguda concomitante y reacción anafiláctica previa a esa vacuna o a alguno de sus componentes.

La vacuna no protege frente a la enfermedad causada por cualquier otro de los serogrupos meningocócicos, así como tampoco proporciona una protección absoluta frente a los serogrupos vacunales. Las vacunas conjugadas cuyo transportador proteico sea la toxina diftérica atóxica o el toxoide tetánico, nunca serán consideradas como agentes inmunizantes frente a la difteria o frente al tétanos, respectivamente.

No hay datos de su utilización durante el embarazo o la lactancia por lo que en estas situaciones se valorarán cuidadosamente los riesgos y los beneficios. A pesar de que la vacuna conjugada proporciona mayores beneficios que la vacuna polisacárida, no se dispone de datos de la utilización de la primera en individuos inmunodeficientes.

Interacciones

La administración de la vacuna Menjugate® simultáneamente (pero en sitios anatómicos distintos) con polio inactivada, DTP, Hib, DTPa, DT, Td, VPO y vacuna triple vírica no reduce significativamente la respuesta inmune a ninguno de esos antígenos. La administración de la vacuna Meningitec® simultáneamente (pero en sitios anatómicos distintos) con polio inactivada, DTP, Hib, DTPa, DT, Td, VPO, HB, antineumocócica conjugada heptavalente y vacuna triple vírica no reduce significativamente la respuesta inmune a ninguno de esos antígenos. Los datos disponibles no sugieren interacción entre la administración concomitante de vacuna NeisVac-C® y los antígenos contenidos en la vacuna combinada Hexavac®.

Actuaciones en casos especiales

Situaciones de riesgo

El factor de riesgo de desarrollar una infección sistémica no es el estado de portador sino la adquisición reciente de dicho estado. Toda sospecha de infección meningocócica deberá ser evaluada urgentemente en un centro hospitalario y comunicada a los Servicios Centrales de Salud Pública, al objeto de iniciar rápidamente la vigilancia epidemiológica y la quimioprofilaxis de los contactos próximos y repetidos para evitar la adquisición de la bacteria y romper la cadena de transmisión de una cepa virulenta.

Los contactos del caso tienen un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad respecto de otros miembros de la población, fundamentalmente en los primeros 7 a 10 días desde la aparición del caso. Por tanto, a estos contactos se les recomendará quimioprofilaxis antes de los 10 días, inmunización activa si la cepa causante de la enfermedad se encuentra en alguna vacuna y vigilancia especial.

Inmunoprofilaxis

Se utilizará en los contactos próximos y repetidos incluido el caso índice excepto en el caso de haber sido tratado con ceftriaxona o cefotaxima. El fármaco de elección es la rifampicina. Los adultos recibirán 600 miligramos por dosis, cada 12 horas, durante 2 días. Los niños de 1 mes a 12 años recibirán 10 mgs/kg cada 12 horas durante 2 días y los lactantes menores de 1 mes 5 mgs/kg cada 12 horas durante 2 días (**Tabla 9**). Se excluirán de la profilaxis con rifampicina a las embarazadas, a aquellas que estén tomando anticonceptivos orales y en aquellos individuos en tratamiento con itraconazol o con insuficiencia hepática grave.

Otro fármaco válido para la quimioprofilaxis es la Ceftriaxona en una sola dosis intramuscular de 250 miligramos en adultos y de 125 miligramos en menores de 15 años. Este fármaco es válido para embarazadas.

El ciprofloxacino solo se utilizará solamente en adultos en dosis única oral de 500 miligramos.

Las indicaciones de la quimioprofilaxis se presentan en la **Tabla 10**.

Tabla 9. Pautas de quimioprofilaxis antimeningocócica

Primera elección		
Adultos y adolescentes	1 mes a 12 años	Menores de 1 mes
Rifampicina oral: 600 mg. cada 12 horas durante 2 días	Rifampicina oral: 10 mg./kg (máximo de 600 mg.) cada 12 horas durante 2 días	Rifampicina oral: 5 mg./kg cada 12 horas durante 2 días
Segunda elección		
Adultos y adolescentes	Menores de 15 años	
Ceftriaxona IM: 250 mg. dosis única. Ciprofloxacino: 500 mg. dosis única	Ceftriaxona IM: 250 mg. dosis única	

Tabla 10. Indicaciones de quimioprofilaxis antimeningocócica en contactos

<ol style="list-style-type: none"> 1. Personas que conviven con el caso índice. 2. Personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso índice durante los 10 días previos a la hospitalización. 3. Personas que hayan tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo durante los 10 días previos a la hospitalización. 4. Personas que hayan tenido contacto próximo (menos de 1 metro) y repetido con el enfermo durante los 10 días previos a la hospitalización. 5. En guarderías y centros de preescolar (hasta 5 años de edad): <ul style="list-style-type: none"> — Todos los niños y personal del aula. — Si tuviesen varias aulas del mismo centro actividades en común, se valorará el considerar contactos a todos, especialmente en guarderías. No se considerarán, en general, contactos a los compañeros del autobús, recreos o actividades limitadas en el tiempo. — Si aparece otro caso en el aula se considerarán como contactos a todos los niños y personal del centro. 6. En centros escolares de Educación Primaria y Enseñanzas Medias. <ul style="list-style-type: none"> — Sólo si aparece más de 1 caso en la misma aula se considerarán contactos a todos los alumnos de la misma. — Si aparecen 2 casos en el mismo centro, todos los alumnos de las aulas de donde proceden los casos serán considerados como contactos. — Si aparecen 3 o más casos en el plazo de 1 mes, en al menos 2 aulas, se considerarán contactos todos los alumnos y personal del centro. — En los internados se considerarán contactos a los vecinos de cama del enfermo.

Fuente: Adaptado de: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1996.

Vacunación de contactos

En caso de que la cepa causante de la enfermedad en el caso índice disponga de vacuna específica se procederá a la vacunación de los contactos del caso paralelamente a la quimioprofilaxis. En el caso de enfermedad meningocócica por serogrupo C se recomienda la inmunización con vacuna conjugada, en los 28 días siguientes a la hospitalización del enfermo, incluso si recibieron previamente vacuna polisacárida. Se pueden excluir de la vacunación a aquellos contactos, incluso habiendo recibido quimioprofilaxis, que no se encuentran de manera regular y repetida en el entorno del enfermo o en la misma colectividad en las semanas siguientes al último contacto con el enfermo, es decir, que se dispersan después del último contacto.

No existen datos de su utilización en personas con 65 o más años, así como tampoco en control de epidemias, aunque los resultados tras su uso en algunos brotes en Canadá ha sido satisfactorio.

Vacuna antimeningocócica frente al serogrupo B

En base a la estructura del meningococo, potencialmente existirían varios antígenos candidatos para obtener una vacuna frente a este serogrupo (Tabla 11). El polisacárido capsular simple es poco inmunógeno. La conjugación del polisacárido con

Tabla 11. Antígenos candidatos a formar parte de la vacuna antimeningocócica B

Antígeno	Tipificación	Heterogeneidad	Mimetismo	Anticuerpos bactericidas
Polisacárido capsular	Serogrupo	—	+	—
OMP clase 1 (PorA)	Serosubtipo	++	—	+++
OMP clase 2/3 (PorB)	Serotipo	++	—	+
OMP clase 4	—	—	-	—
OMP clase 5	—	++	—	+++
Opc*	—	—	-	+++
Pili	—	++	—	++
Lipoproteína H.8	—	—	-	—
IRP**	—	+	—	++
Lipopolisacárido	Inmunotipo	+	+	—

* Proteína C de opacidad (miembro de OMP clase 5).

** Proteínas reguladas por hierro.

una proteína transportadora es una estrategia muy válida para la fabricación de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y y W₁₃₅, pero no es útil en el caso del meningococo B. Las proteínas de clase 1 (porinas A) generan anticuerpos bactericidas pero su composición varía mucho entre las distintas cepas (heterogeneidad); las proteínas de clase 2 y 3 (Porinas B) son poco inmunógenas al contrario que las de clase 5 y las proteínas C de opacidad, los «pili» y las proteínas reguladas por hierro son muy inmunógenas lo que las convertiría, al menos teóricamente, en buenas candidatas para ser utilizadas como vacunas, aunque la limitación principal vendría de la heterogeneidad antigénica entre las distintas cepas.

Estado actual en el desarrollo de las vacunas frente al serogrupo B

A continuación se revisan las características de las vacunas antimeningocócicas ya utilizadas en humanos y las de aquellas que se encuentran en distintas fases de desarrollo (Tabla 12).

Tabla 12. Vacunas en desarrollo frente a *N. meningitidis* serogrupo B

Tipo	Características
Vacunas polisacáridas conjugadas.	Polisacárido capsular + «carrier» proteico.
Vacunas con polisacárido modificado y conjugadas.	Polisacárido capsular modificado + «carrier» proteico.
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas.	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas con lipopolisacárido y fosfolípidos combinadas con polisacárido capsular de meningococo serogrupo C.
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes no combinadas.	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas con lipopolisacárido y fosfolípidos.
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes intranasales.	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas de administración intranasal.
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas-conjugadas.	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas con lipopolisacárido y fosfolípidos combinadas con polisacárido capsular de meningococo serogrupo C conjugado con «carrier» proteico.

Tabla 12 (continuación)

Tipo	Características
Vacunas de proteína de membrana externa multivalentes no combinadas.	Cepas manipuladas por tecnología de DNA recombinante, expresando cada una de ellas tres porinas A con significación epidemiológica en una zona geográfica.
Vacunas basadas en un antígeno universal.	Proteínas clase 5 (OpcA), 22kDa, lipopolisacárido (LPS) y proteínas reguladas por hierro (TbpA y TbpB, FbpA y FetA).
Vacunas basadas en inmunidad cruzada con otras Neisserias.	<i>N. meningitidis</i> y <i>N. lactamica</i> .
Vacunas atenuadas.	Atenuación de cepas del meningococo B prevalentes en una zona geográfica mediante técnicas de DNA recombinante para utilizarlas como vacuna multivalente intranasal.

Vacunas polisacáridas conjugadas. Con esta aproximación se ha intentado conseguir buenas respuestas séricas conjugando el polisacárido al toxoide tetánico o a otras proteínas, pero los resultados no han sido los esperados por la tolerancia inmunológica del huésped a los glucopéptidos siálicos de la cápsula, aunque sería la solución más sencilla ya que este antígeno se comparte con todos los miembros de este serogrupo.

Vacunas con polisacárido modificado y conjugadas. Para evitar la tolerancia inmunológica de la cápsula se han diseñado vacunas en las que se ha modificado el polisacárido, de tal manera que contiene grupos propionil en lugar de acetyl y posteriormente se ha conjugado con toxoide tetánico, destacando la alta inmunogenicidad en ratones, o con Porina B con síntesis de IgG bactericidas para el meningococo B en primates. La limitante de estas aproximaciones es su capacidad de poseer actividad de autoanticuerpos al unirse al ácido polisiálico, lo que podría conducir a que atravesaran la placenta y originasen efectos deletéreos en el feto al alterar el regulador del desarrollo neuronal (NCAM).

Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas. En estos preparados, las proteínas de membrana externa de las vacunas se presentan con su conformación original (estructura terciaria) en forma de vesículas (OMV), remediando lo que ocurre durante el crecimiento normal del meningococo que constantemente está liberando vesículas de membrana externa que contienen lipopolisacárido, proteínas periplásmicas y fosfolípidos.

Una de estas vacunas es la combinada fabricada por el Instituto Finlay de La Habana, que contiene polisacárido del meningococo C y una mezcla de proteínas de membrana externa de alto peso molecular del serogrupo B (B:4.P1.19,15) con lipo-

polisacárido y fosfolípidos e hidróxido de aluminio. Se encuentra comercializada en 20 países (VAMENGOC B-C®) y forma parte del calendario vacunal rutinario de Cuba a las 14 y 22 semanas de vida. Hasta el año 2002 se han aplicado 45.000.000 de dosis en el mundo. En los ensayos del año 1990, en Río de Janeiro, la efectividad en el total de edades frente al serogrupo C o B confirmados por cultivo o detección antigénica fue del 24% y del 54%, respectivamente. Al desglosar la efectividad por grupos de edades (Tabla 13), fue más baja en los menores de 4 años. La protección fue mayor en los primeros 6 meses tras la vacunación. En Sao Paulo, durante 1989 y 1990, la efectividad de la vacuna producida en Cuba, se expresa en la Tabla 12 y es de destacar que la efectividad en niños mayores la efectividad fue superior al 70%. Una vacuna experimental, producida por el «Walter Reed Army Institute of Research», basada también en proteínas de membrana externa (B:15:P1.3:L3,7), purificadas a partir de una cepa que circulaba en Iquique (Chile), unida no covalentemente al polisacárido capsular C, no vesiculada, con bajo contenido en lipopolisacárido y sin OMP clase 5, registró una efectividad global del 51%, sin protección para menores de cuatro años y del 70% para el grupo de edad de 5 a 21 años.

Tabla 13. Efectividad de las vacunas antimeningocócicas frente al serogrupo B

País	Fecha	Tipo estudio	N.º de dosis	Efectividad (%)*	IC 95%
Noruega	1989 / 91	Ensayo clínico	2		
14 - 16 años				57,2	(27,7)
Río de Janeiro	1990 / 91	Caso / control	2		
6 - 23 meses				41	(-96,82)
24 - 47 meses				14	(-165,72)
≥ 48 meses				71	(34,87)
Sao Paulo	1989 / 90	Caso / control	2		
< 24 meses				5	(<-100,83)
24 - 47 meses				53	(-79,88)
≥ 48 meses				73	(2,93)
Iquique	1987 / 89	Ensayo clínico	2		
1 - 4 años				-23	(<-100,73)
5 - 21 años				69	(14,91)

Casos confirmados por cultivo o detección antigénica.

Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes no combinadas. Vacuna sintetizada por el «National Institute of Public Health» de Noruega (MenBvac™) (B:15:P1.7,16), que contiene un complejo de proteínas de membrana externa del serogrupo B (clase 1, clase 3 y clase 5) y lipopolisacárido, extraídos con desoxicolato

para obtener microvesículas, y que también incluye aluminio y tiomersal. Se ensayó entre 1989 y 1991, en escolares de 14 a 16 años y con seguimiento de 17 a 29 meses, estimándose la efectividad en un 57,2%, siendo mayor en el primer año tras la vacunación y teniendo en cuenta que el 80% de los aislamientos de meningococo previos a la vacunación correspondían a ese mismo serogrupo, serotipo y serosubtipo (Tabla 13). El uso de esta misma vacuna serosubtipo específica se ha postulado en sanitarios con riesgo ocupacional.

Estos preparados monovalentes pueden ser potencialmente útiles en el marco de epidemias originadas por una cepa individual, y no parecen muy eficientes en las zonas con enfermedad endémica por meningococo del serogrupo B donde los tipos antigénicos meningocócicos se encuentran en constante evolución. No obstante, la mayor carga de enfermedad en niños pequeños, más vulnerables a la enfermedad invasora por esta bacteria, y la escasa protección conferida por estos preparados, limitan su utilidad clínica. Estas vacunas pudieran tener una relevancia especial en áreas donde predominan uno o un limitado número de serosubtipos del meningococo B durante periodos de hiperendemicidad, como es el caso que actualmente se vive en Nueva Zelanda. Este País, padece desde 1991 una epidemia que ha propiciado que «Chiron Vaccines» y el «National Institute of Public Health» de Noruega firmen un acuerdo de cooperación con el Ministerio de Salud para la elaboración de una vacuna que puede estar disponible en 3-4 años. Por contra, tendría poca relevancia en zonas de baja incidencia donde se registran casos esporádicos de enfermedad por serogrupo B ya que se podrían necesitar hasta 20 serosubtipos para obtener protección.

Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes intranasales. Una vacuna vesiculada de membrana externa de meningococo B conteniendo altas concentraciones relativas de lipooligosacárido, administrada intranasalmente en adultos, se ha mostrado poco reactógena y ha inducido la aparición de anticuerpos bactericidas, algunos frente a cepas heterólogas, dirigidos fundamentalmente frente a la porina A y al lipooligosacárido.

Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas-conjugadas. Para conseguir una profilaxis activa frente a los serogrupos de *N. meningitidis* más prevalentes (B y C), el «National Institute of Public Health» de Noruega y el Laboratorio Chiron Biocine han acordado iniciar investigaciones conjuntas para intentar disponer de un preparado que combine la vacuna noruega frente al serogrupo B y la vacuna conjugada frente al serogrupo C. Los ensayos clínicos se iniciarán durante el año 2002.

Vacunas recombinantes de proteína de membrana externa multivalentes no combinadas. Este preparado ha sido desarrollado por el «Laboratory for Clinical Vaccine Research» del «National Institute of Public Health and the Environment» de Holanda, y se compone de dos microvesículas conteniendo cada una de ellas una cepa vacunal, manipulada por tecnología de DNA recombinante, expresando cada una de ellas tres porinas A (P1.7,16; P1.5,2; P1.19,15; P1.7,4; P1.5,10 y P1.12,13)

y por tanto dos epítopes o regiones variables que provocan síntesis de anticuerpos. No contiene polisacárido capsular ni porina B, y sí pequeñas cantidades de proteína externa clase 4 y 5.

Se ha estudiado la inmunogenicidad y la seguridad en lactantes en régimen de 3 dosis en el primer año (2, 3 y 4 meses) con recuerdo en el segundo año de vida. Al margen de ser bien tolerada, el 90% de los niños tenían títulos bactericidas considerados como protectores ($\geq 1:4$) frente a dos cepas B inmunodominantes (uno en cada vesícula) y el 50% frente a las otras cuatro B. Los títulos decayeron antes de la cuarta dosis, pero tras esta última solamente un 5% de los sujetos no alcanzaron niveles protectores frente a todas las cepas, lo que sugiere aparición de memoria inmunológica durante la primovacuna. Este «priming» no se debió a una exposición antigénica natural porque en el suero de los controles no se demostró incremento de los títulos bactericidas.

La misma vacuna, en niños mayorcitos y escolares, ha inducido actividad bactericida sérica que persiste hasta más allá de 2,5 años tras la vacunación. Una vacuna de similares características, pero en una forma monovalente, en niños de 2 a 3 años y, en régimen de 3 dosis separadas 3-6 semanas con un «booster» 20-40 semanas más tarde, ha generado un incremento de los anticuerpos de alta avidéz y aparición de memoria inmunológica tras el recuerdo. Esta misma memoria inmunológica se ha observado en niños de 5-6 y 10-11 años, 2,5 años después de una primovacuna con 3 dosis de vacuna hexavalente.

En Holanda, las estimaciones económicas recientes, derivadas de su más que probable implantación a medio plazo en el calendario vacunal sistemático del lactante (Hexamen[®]), arrojan costes de 11.601.356 Euros por año —asumiendo un coste de 28 a 40 Euros por serie vacunal de 4 dosis por niño— y un coste/efectividad de 15.721 Euros por años de vida ajustados a calidad, aunque aún quedaría por estudiar la interferencia de la vacuna con otros preparados rutinarios del calendario, su efectividad clínica y la correlación entre ésta y el parámetro serológico subrogado de protección.

Recientemente, se ha firmado un protocolo de colaboración entre el «National Institute of Public Health and the Environment» de Holanda y el Laboratorio Wyeth Lederle Vaccines para desarrollar una vacuna combinada que incluyera la hexavalente frente al meningococo del serogrupo B y las conjugadas frente al meningococo serogrupo C y frente a *S. pneumoniae*.

Vacunas recombinantes de proteína de membrana externa monovalentes. También desarrolladas por el «National Institute of Public Health and the Environment» expresan un solo serosubtipo (P1.7-2,4), el más prevalente en Holanda. La inmunogenicidad en niños de 2 a 3 años ha sido buena, desencadenando respuestas de IgG1 e IgG3 con anticuerpos de alta avidéz (MonoMen[®]).

La efectividad de estas vacunas recombinantes mono o hexavalentes probablemente se vea limitada por una serie de factores: 1) la variable inmunogenicidad de

los antígenos individuales de Porina A conduciría a respuestas no uniformes contra todos los serosubtipos incluidos en la vacuna, 2) cada uno de los antígenos puede que no proporcione respuestas cruzadas frente a las cepas salvajes que sean variantes similares pero no idénticas (se han llegado a demostrar hasta 25 variantes del serosubtipo P1.10), 3) son frecuentes las mutaciones en los genes que codifican las Porinas A con lo que los meningococos evitarían su destrucción mediada por el complemento, y 4) el perfil antigénico de los aislamientos cambia rápidamente por lo que una vacuna dirigida a un número seleccionado de cepas es probable que se haga inefectiva en pocos años a no ser que se cambie periódicamente su composición para que refleje la epidemiología local en ese momento.

En cualquier caso, el reto de la elaboración de una vacuna «a la carta» es importante, ya que en los Estados Unidos de Norteamérica haría falta una vacuna de más de 17 serosubtipos para cubrir el 80% de todos los aislamientos esporádicos de *N. meningitidis* serogrupo B entre los años 1992 y 1998.

En España, para cubrir el 68% de los serosubtipos se precisaría de una vacuna hexavalente con la formulación: P1.15/P1.6/P1.16/P1.14/P1.5/P1.4., dado que la formulación holandesa cubriría el 55% de los aislamientos de la temporada 2001/2002.

Vacunas basadas en un antígeno universal. Otra línea de investigación proviene de la búsqueda de un antígeno universal para todas las cepas de meningococo que eliminaría el problema potencial del «capsular switching» que puede aparecer tras la vacunación contra los polisacáridos capsulares. Están en estudio las proteínas clase 5 (OpcA), la 22kDa, el lipopolisacárido (LPS) y las proteínas reguladas por hierro (TbpA y TbpB, FbpA y FetA), de las que la TbpB y la TbpA han sido las más evaluadas hasta la fecha. La 22kDa (NspA) tiene una homología con las cepas de meningococo comparadas de más del 97% lo que implica que pudiera ser una buena candidata.

La reciente secuenciación del genoma de la cepa virulenta MC58 de *N. meningitidis* serogrupo B, ha abierto el camino a lo que se puede denominar «Vacunología inversa», mediante la cual se identifican segmentos de DNA del meningococo, que generan aparición de anticuerpos bactericidas frente a ella. En concreto, se ha logrado expresar 350 fragmentos de DNA en *E. coli*, los que una vez purificados se inocularon al ratón. De éstos, se identificaron 85 antígenos de superficie, de los cuales, 25, indujeron aparición de anticuerpos bactericidas en título similar a las más efectivas vacunas de vesículas de membrana externa. Además, la mayoría de los nuevos anticuerpos tenían una secuencia conservada en cepas representantes de la población meningocócica, por lo que con esta aproximación tecnológica se podría conseguir inmunidad frente a varias cepas de *N. meningitidis*. Por otra parte, se abren nuevas perspectivas con la reciente identificación de 73 genes en el genoma de *N. meningitidis*, que son esenciales para el desarrollo de la enfermedad invasora, por lo que en un futuro pudieran elaborarse vacunas que alertaran al sistema inmune respecto de los productos químicos producidos por esos genes, lo que iniciaría una respuesta inmune contra el meningococo B.

Vacunas basadas en la inmunidad cruzada con otras *Neisserias*. Otras vías en la búsqueda de una vacuna frente al meningococo serogrupo B podrían venir del estudio de la inmunidad cruzada entre *N. meningitidis* y *N. lactamica* (carece de cápsula polisacárida y comparte antígenos comunes con la anterior) y de la utilización consiguiente de una vacuna viva intranasal atenuada basada en esta última. Actualmente, ésta se encuentra en fase de desarrollo por el «Centre for Applied Microbiology and Research» del Reino Unido. Otra perspectiva se abre con la aplicación de técnicas de DNA recombinante para atenuar las cepas del meningococo B epidemiológicamente importantes y preparar una vacuna multivalente intranasal que aportaría ventajas indudables: 1) independencia de su perfil de lipopolisacárido y de proteínas externas de membrana, 2) mantenimiento de la configuración original de los antígenos de superficie, 3) expresión de antígenos que aparecen durante el crecimiento en el huésped, 4) desencadenar respuestas inmunes mucosas que interfirieran con la colonización, y 5) no interferir con las respuestas séricas a otros antígenos parenterales.

Bibliografía

- ACIP. «Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks». *MMWR* 1997; 46 (RR-5): 1-21.
- ANDREWS N, BORROW R, MILLER E. «Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England». *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 780-786.
- BALMER P, FALCONER M, McDONALD P, ANDREWS N, FULLER E, RILEY C, et al. «Immune response to meningococcal serogrup C conjugate vaccine in asplenic individuals». *Infect. Immun* 2004; 72: 332-337.
- BETHELL D, POLLARD A. «Meningococcal vaccines». *Exp Rev Vaccines* 2002; 1: 75-84.
- BORROW R, GOLDBLATT D, FINN A, SOUTHERN J, ASHTON L, ANDREWS N, et al. «Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom». *Infection and Immunity* 2003; 71: 5549-5555.
- BORROW R, GOLDBLATT D, FINN A, SOUTHERN J, ASHTON L, ANDREWS N, et al. «Immunogenicity of, and immunogenicity to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom». *Infect Immun* 2003; 71: 5549-5555.
- CAMPBELL J, EDELMAN R, KING J, PAPA T, RYALL R, RENNELS M. «Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults». *J Infect Dis* 2002; 186: 1848-1851.
- CARTWRIGHT K, MORRIS R, RÜMKE H, FOX A, BORROW R et al. «Immunogenicity and reactogenicity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (Por A) outer membrane proteins». *Vaccine* 1999; 17: 2612-2619.
- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. «Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians». *Pediatrics* 1996; 97: 404-412.

- DE KLEIJN E, DE GROOT R, LAFEBER A, LABADIE J, VAN LIMPT C, VISSER J et al. «Prevention of meningococcal serogroup B infections in children: a protein-based vaccine induces immunologic memory». *J Infect Dis* 2001; 184: 98-102.
- DE WALS P, DE SERRES G, NIYOSENGA T. «Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec». *J Am Med Assoc* 2001; 285: 177-181.
- ESPÍN RÍOS I, GARCÍA FULGUEIRAS A, NAVARRO ALONSO J, VÁZQUEZ MORENO J, RODRÍGUEZ GONZÁLEZ T, NAVARRO SÁNCHEZ C et al. «Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children». *Vaccine* 2000; 18: 2656-2660.
- JÓDAR L, FEAVERS I, SALISBURY D, GRANOFF D. «Development of vaccines against meningococcal disease». *Lancet* 2002; 359: 1499-1508.
- JOSEPH H, RYALL R, BYBEL M, PAPA T, MACLENNAN J, BUTTERY J, BORROW R. «Immunogenicity and immunological priming of the serogroup A portion of a bivalent meningococcal A/C conjugate vaccine in 2-year-old children». *J Infect Dis* 2003; 187: 1142-1146.
- MACLENNAN J, OBARO S, DEEKS S, LAKE D, ELIE C, CARLONE G et al. «Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy». *J Infect Dis* 2001; 183: 97-104.
- MALVAR A, ABOAL J, FERNÁNDEZ S, HERVADA X, FARJAS P, ZUBIZARRETA R, REGO E. «Campaña de vacunación antimeningocócica C en Galicia: actuaciones y resultados 1996-1999». *Vacunas* 2000; 1: 130-136.
- National Advisory Committee on Immunisation. «Statement on recommended use of meningococcal vaccines». *Canada Communicable Disease Report* 2001; 27 (ACS-6):2-36.
- National Advisory Committee on Immunizations. «Immunization recommendations for cochlear implant recipients». *Canada Communicable Disease Report* 2003; 29 (ACS-2).
- NAVARRO ALONSO JA. «La inmunización activa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B». *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:513-519.
- Public Health Laboratory Service. «Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK». *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 187-204.
- RAPPUOLI R. «Conjugates and reverse vaccinology to eliminate bacterial meningitis». *Vaccine* 2001; 19: 2319-2322.
- READ R, CANNINGS CH, NAYLOR S, TIMMS J, MAHESWARAN R, BORROW R et al. «Variation within genes encoding interleukin-1 receptor antagonist influence the severity of meningococcal disease». *Ann Intern Med* 2003;138:534-541.
- RENNELS M, KING J, RYALL R, MANOFF S, PAPA T, WEDDLE A. «Dose escalation, safety and immunogenicity study of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphteria conjugate vaccine in toddlers». *Pediatr Infect Dis J* 2002; 1: 978-979.
- RICHMOND P, BORROW R, GOLDBLATT D, FINDLOW J, MARTIN S, MORRIS S et al. «Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers». *J Infect Dis* 2001; 83: 160-163.
- TETTELIN H, SAUNDERS N, HEILDEBERG J, JEFFRIES A, NELSON K, EISEN J et al. «Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58». *Science* 2000; 287: 1809-1815.
- VÁZQUEZ JA. «El desarrollo de vacunas frente a meningococo: un largo, tortuoso y aún inacabado camino». *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 316-320.

- VERMONT C, VAN DIJKEN H, KUIPERS A, VAN LIMPT C, KEIJZERS W, VAN DER ENDE A et al. «Cross-reactivity of antibodies against PorA after vaccination with a meningococcal B outer membrane vesicle vaccine». *Infect Immun* 2003; 71: 1650-1655.
- VERMONT CL, VAN DEN DOBBELSTEEN GP. «Meningococcal serogroup B infections: a search for a broadly protective vaccine. (Review)». *Expert Rev. Vaccines* 2003; 2: 673-681.
- World Health Organization. «Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines». *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77: 331-339.

Recursos en Internet

- <http://www.aap.org/policy/re0035.html>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/VIS/vis-mening.pdf>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4907.pdf>
- <http://www.vaccine.ac.uk/index.htm>
- http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningitis_manual.pdf
- <http://www.cdc.gov/travel/meninmap.htm>
- http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal_a.htm
- <http://www.immunisation.nhs.uk/vmengc.html>
- <http://www.partnersforimmunization.org/mening.html>
- <http://www.nfid.org/library/meningococcal/> http://www.us.aventispasteur.com/vaccines/college/college_meningitis.htm -
- <http://www.immunize.org/mening/index.htm>
- <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/ps/publicat/ccdr-rmtc/01pdf/acs27-5-6.pdf>
- <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7740.pdf>
- <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/en/>
- <http://www.aev.es/aev/html/congresos/icongreso/ponencias/Kaczmarski.pdf>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/hiv.htm>
- <http://neisseria.org/nm/>
- <http://www.who.int/vaccines/en/meningococcus.shtml>

Preguntas

¿Es buena la efectividad de la vacuna antimeningocócica B+C (Vamengoc B-C) en lactantes?

La efectividad de la vacuna antimeningocócica que incluye polisacárido capsular C y proteínas de membrana externa del serogrupo B tiene una escasa efectividad en lactantes en régimen de dos dosis y siempre, además, que el serosubtipo circulante en la comunidad sea similar al contenido en dicha vacuna.

¿Puede recibir un adulto la vacuna antimeningocócica C conjugada?

Aunque hay pocos trabajos publicados, se considera que la vacuna conjugada antimeningocócica C es segura y efectiva en la población adulta.

¿El transportador proteico de las vacunas conjugadas (CRM₁₉₇ o toxoide tetánico) protegen de la difteria y tétanos, respectivamente?

Los transportadores proteicos utilizados para la conjugación de los polisacáridos capsulares no son válidos para inmunizar frente a las enfermedades de los que provienen, aunque la administración previa o concomitante de esos transportadores con los antígenos proteicos originales de los que derivan puede estimular la respuesta al polisacárido («carrier priming»).

¿Es el polisacárido no modificado del meningococo B un buen candidato para utilizarlo como una futura vacuna?

El polisacárido capsular de *N. meningitidis* serogrupo B tiene una estructura similar a la de algunos componentes humanos, por lo que su inoculación podría desencadenar respuestas de autoinmunidad.

¿Un niño vacunado con Vamengoc B-C debe recibir la vacuna antimeningocócica conjugada C al llegar a España?

En algunos países, fundamentalmente de América del sur, esta vacuna está incluida en los calendarios sistemáticos de vacunación, pero ya que el polisacárido del serogrupo C no está conjugado a ninguna proteína, su inmunogenicidad es escasa, especialmente en menores de dos años, y no genera aparición de memoria inmunológica, por lo que es escasa la duración de su protección. Por tanto, se aconseja revacunación con vacuna conjugada C seis meses después de haber recibido la vacuna Vamengoc B-C.

¿A partir de qué edad puede utilizarse la vacuna antimeningocócica simple frente al serogrupo A?

Al contrario que las otras vacunas polisacáridas, el componente «A» ya genera una respuesta inmune aceptable a partir de los 3 meses de edad.

Neumococo

Jesús Ruiz Contreras
Fernando Moraga Llop

Microorganismo causal

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es un coco grampositivo, anaerobio facultativo, que aparece en parejas o cadenas cortas. La patogenicidad de esta bacteria viene determinada, en parte, por su cápsula de polisacáridos, de forma que las cepas no capsuladas no causan enfermedad. La diversidad antigénica de los polisacáridos capsulares sirve también para la clasificación de los neumococos, habiéndose identificado 90 serotipos y más de 40 serogrupos. Los anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares dan lugar a inmunidad tipo específica, y opsonizan la bacteria favoreciendo la fagocitosis y la lisis mediada por el complemento. Los niños menores de 2 años, debido a la inmadurez de su sistema inmunológico, solamente producen anticuerpos tipo específicos a algunos serotipos como el 3, mientras que no responden a la mayoría de los serotipos que producen infecciones invasoras o no invasoras en esta edad.

Sólo 10 serotipos causan aproximadamente el 60% de todas las infecciones en humanos, y unos 25 serotipos causan la gran mayoría de ellas. Un 80-90% de todas las infecciones invasoras de los niños están producidas por unos 10 serotipos.

Los neumococos son habitantes normales de las vías respiratorias altas. Las tasas de colonización varían con la edad. Entre un 20% y un 60% de los niños en edad preescolar albergan neumococos en su nasofaringe. Después de esta edad, la colonización disminuye hasta un 5% en los adultos. Sin embargo, en los adultos que conviven con niños en edad pre-escolar el porcentaje de colonización alcanza hasta el 30%. El tiempo de colonización varía para los distintos serotipos, pero en los niños menores de 2 años dura, a veces, varios meses.

España es uno de los países del mundo con tasas más altas de neumococos resistentes a penicilina. En un estudio realizado por el Centro Nacional de Microbiología que incluyó 3.921 cepas de neumococo, aisladas de niños de 0-14 años, se encontró

que el 61% tenían una susceptibilidad disminuida a penicilina y un 35% a eritromicina. Entre un 20 y un 25% de las cepas con susceptibilidad disminuida, fueron altamente resistentes (CIM ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$). La frecuencia de estas cepas resistentes es más elevada en niños de 6 meses a 2 años de edad. En un estudio prospectivo realizado recientemente en 5 comunidades autónomas de nuestro país, el 47% de las cepas neumococo aisladas de niños con meningitis tuvieron sensibilidad disminuida a penicilina, aunque sólo un 10% fueron altamente resistentes (CIM = 2 $\mu\text{g/mL}$). Esta elevada tasa de resistencias a penicilina se ha estabilizado desde 1990, mientras que la resistencia a eritromicina se ha incrementado desde un 23% en 1990, a más del 50% en 1999.

Epidemiología

En Estados Unidos, *S. pneumoniae* causa cada año más de 60.000 casos de enfermedad invasora, lo que corresponde a una incidencia de 23,2 casos/100.000 habitantes, que se desglosa de la forma siguiente: bacteriemia, 9 casos/100.000; meningitis 1 caso/100.000; neumonía 12,7 casos/100.000. La mayor incidencia de enfermedad invasora acaece en niños menores de 2 años de edad (170/100.000), y es más alta en el segundo año de la vida que en el primero (184 *versus* 150). A partir de esta edad, disminuye de forma gradual (35,2/100.000 entre los 2 y 4 años) hasta alcanzar la cifra mínima (3,9/100.000) entre los 5 y 17 años, aumentando de nuevo. En las personas mayores de 65 años asciende hasta 50 casos /100.000. En total, más del 50% de los casos de enfermedad neumocócica invasora en los Estados Unidos afecta a niños menores de 2 años o a adultos mayores de 65 años.

En los adultos, el 60%-87% de los casos de bacteriemia neumocócica se asocia a neumonía, mientras que en los niños menores de 3 años la bacteriemia oculta sin foco es la forma más frecuente.

La letalidad de la enfermedad neumocócica invasora en los Estados Unidos es del 10,0%, aunque varía con la edad, incrementándose de forma progresiva desde el 1,4% en los niños menores de 2 años hasta el 20,6% en las personas de 80 o más años de edad. Es más alta en la meningitis (16,7%) que en las otras formas invasoras (9,8%). También es mucho más elevada en las personas con inmunodeficiencias, enfermedades neoplásicas y otras enfermedades crónicas (renales, hepáticas, cardiopulmonares, diabetes).

Además de los casos de enfermedad invasora, el neumococo produce formas no invasoras de la infección. En los Estados Unidos causa 500.000 casos anuales de neumonía no bacteriémica, 7 millones de episodios de otitis media aguda (OMA) y un número difícil de estimar de casos sinusitis y exacerbaciones de bronquitis.

En los niños menores de 5 años *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de bacteriemia, meningitis, neumonía, otitis media aguda y sinusitis bacteriana. Cada año el neumococo origina en este grupo de edad, en los Estados Unidos, 17.000 casos de enfermedad invasora (en niños menores de 2 años alrededor del 70% son bacterie-

mias ocultas, entre el 12% y el 16% neumonías y el 5% meningitis). En estas mismas edades, también causa 71.000 casos de neumonía (alrededor del 6% bacteriémicas) y más 5 millones de casos de otitis media aguda.

No existen datos precisos sobre la epidemiología en los países subdesarrollados, pero se ha estimado que de los casi 12 millones de las muertes anuales en niños menores de 5 años, entre 1 y 2 millones están causadas por neumococo. A diferencia de los países desarrollados, en los que la mortalidad va ligada a la enfermedad invasora, en los países en vías de desarrollo la mayoría de los fallecimientos por infección neumocócica se deben a enfermedad respiratoria.

En España, han ido apareciendo, en los últimos años, datos sobre la incidencia de enfermedad invasora en niños (Tabla 1). Un estudio retrospectivo, realizado en Cataluña desde 1997 a 1999, ha encontrado una incidencia de enfermedad neumocócica invasora, en niños menores de 2 años y adultos de 65 o más años de edad, de 59,6 y 27,9 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. En los niños menores de 2 años la neumonía representó el 44% con una tasa de 26,2 por 100.000 habitantes; la bacteriemia sin foco, el 37,0% con una tasa de 22,1 por 100.000 habitantes; y la meningitis el 12,2% con una tasa de 7,3 por 100.000 habitantes.

Tabla 1. Incidencia de enfermedad invasora neumocócica en niños < 2 años en España versus EE.UU.

Comunidad Autónoma	Casos / 10 ⁵ niños < 2 años	Periodo de tiempo, tipo de estudio y observaciones
Cataluña	59,6	(1997-1999). Retrospectivo
Guipúzcoa	30,7	(1981-1988 y 1989-2001). Retrospectivo
Sabadell	79	(1990-2001). Retrospectivo/prospectivo
País Vasco y Navarra	93,5	(1998-2001). Retrospectivo
Gijón	174	(1992-2001). Retrospectivo
Región de Murcia	13,6	(1991-2000). Retrospectivo.
Región de Valencia	16,8	(1996-1998). Prospectivo. Seguimiento activo
EE.UU.	166,9	(1995-1998). Prospectivo. Seguimiento activo.

En otro estudio retrospectivo realizado en Guipúzcoa, en la población menor de 15 años, durante el periodo comprendido entre 1981 y 2001, se identificaron 129 casos de enfermedad invasora. La tasa de incidencia en niños menores de 2 años fue de 30,7 casos por 100.000. La incidencia de la enfermedad se incrementó a lo largo del tiempo en todos los grupos de edad, excepto en los menores de 2 meses. En los niños menores de 2 años las tasas de incidencia en los periodos 1981-1988 y 1989-2001 fueron 17,4 y 42,3 casos por 100.000, respectivamente, aumentando a 48,4 en los últimos años (1999-2001). Sin embargo, la tasa de incidencia de meningitis neumocócica en este grupo de edad, de 8,1 casos por 100.000 para todo el periodo de tiempo revisado, no se modificó substancialmente a lo largo de los años del trabajo

(7,3 en 1981-1988 y 8,7 en 1989-2001). Es posible que el aumento de la incidencia de enfermedad invasora sea falso y se deba a un mejor diagnóstico.

En un estudio llevado a cabo en el Hospital de Sabadell (Barcelona), que sirve a una población de más de 350.000 habitantes, durante un periodo de 12 años (1990-2001), se ha encontrado una tasa de enfermedad invasora de 79 casos/100.000 en niños menores de 2 años con la siguiente distribución: bacteriemia sin foco 65,2% (tasa de 51 por 100.000); neumonía 21,7% (tasa de 17 por 100.000); y meningitis 13,0% (tasa de 10,2 por 100.000).

En otras Comunidades Autónomas también se han llevado a cabo estudios sobre la incidencia de enfermedad neumocócica invasora cuyos resultados se exponen en la **Tabla 1**. No es posible explicar la acusada discrepancia en la incidencia entre las distintas comunidades pero puede deberse a la diferente metodología de los estudios aunque también podrían ser reales.

La incidencia de meningitis también varía de unas comunidades a otras (**Tabla 2**). Un estudio retrospectivo llevado a cabo en varios hospitales de cinco Comunidades Autónomas, ha encontrado una tasa de 8,26 casos de meningitis/100.000 niños menores de 24 meses. En este estudio, se constata, de forma evidente, que la incidencia de meningitis neumocócica es más alta en niños menores de 2 años, disminuye notablemente hasta los 5 años, y prácticamente desaparece a partir de esta edad. Posteriormente, un estudio prospectivo multicéntrico, realizado también en Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco, ha demostrado incidencias de meningitis neumocócica de 17,7 y 8,4/100.000 en el primer y segundo año de vida respectivamente, con una incidencia global en menores de 2 años de 13,1/100.000. En este estudio las tasas de incidencia han sido bastantes homogéneas para las distintas comunidades, excepto Galicia.

Tabla 2. Incidencia de las diferentes formas de enfermedad neumocócica invasora en España versus EE.UU.

Comunidad Autónoma	Incidencia de enfermedad invasora Casos /100.000 niños < 2 años			
	Todas	Bacteriemia	Meningitis	Neumonía
Cataluña	59,6	22,1	7,3	26,2
Guipúzcoa	30,7	12,6	7,3/8,7 ⁽¹⁾	9,5
Sabadell	79	51	10,2	17
País Vasco y Navarra	93,5	51,1	13,6	14,4
Gijón	174	118,4	14,8	25,9
Región de Murcia	13,6	1,3	6	4,6
Región Valenciana	16,8		3,8	
Madrid			13,8	
EE.UU.	166,9	120	7,5	24

⁽¹⁾ 7,3 en el período 1981-1988; 8,7 en el período 1989-2001.

Un hecho que llama la atención es que mientras que la incidencia de meningitis es similar en EE.UU. y las diferentes CC.AA. de España (incluso más elevada en casi todas las regiones de nuestro país), la incidencia de bacteriemia oculta y enfermedad invasora es mucho más alta en EE.UU. (Tabla 2). Un hallazgo similar se ha encontrado cuando se comparan diferentes países de la UE y EE.UU. En la UE la incidencia de meningitis en niños menores de 5 años es 4,7/100.000, mientras que en EE.UU. es 3,6/100.000; la incidencia de enfermedad invasora es, sin embargo, mucho más alta en EE.UU. Esta aparente paradoja se debe a que en EE.UU. existe la práctica rutinaria de obtener hemocultivos a los lactantes con fiebre alta, con los que se detectan más casos de bacteriemia oculta. Esta hipótesis ha sido confirmada en un estudio reciente, realizado en Chile, donde mediante la práctica de obtener un hemocultivo a todos los lactantes menores de 3 meses con fiebre alta se detectó un número de bacteriemias neumocócicas igual al de las infecciones invasoras de niños ingresados.

Además de la edad, el riesgo de enfermedad invasora es mayor en las personas con enfermedades crónicas e inmunodeprimidas (Tabla 3). Los fumadores también tienen un riesgo más elevado, habiéndose demostrado que hasta la mitad de los casos de enfermedad invasora por neumococo en adultos de 18-64 años, están relacionados con tabaquismo. Independientemente de otros factores, el tabaquismo conlleva un riesgo de 4 veces (IC 95%, 2,7 - 4,3) de padecer enfermedad neumocócica invasora. Otros factores de riesgo son: fumador pasivo: RR 2,5 (1,2 - 5,1); asistencia a guardería: RR 3,0 (1,5 - 6,2); bajo nivel de educación: RR 2,8 (1,3-5,9); y baja renta: RR 3,9 (2,2-6,9).

Tabla 3. Factores que predisponen enfermedad neumocócica invasora

Personas mayores de 65 años	Enfermedades crónicas
Niños menores de 2 años	• Insuficiencia renal crónica
Síndrome de Down	• Síndrome nefrótico
Estados de inmunodepresión	• Cirrosis hepática y alcoholismo
• Asplenia anatómica o funcional	• Diabetes mellitus
• Anemia de células falciformes	Otros
• Neoplasias hematológicas	• Fístulas de LCR
• Neoplasias sólidas	• Conectivopatías
• Mieloma múltiple	• Tabaquismo
• Trasplantes de órganos sólidos	• Asistencia a guardería (niños)
• Trasplantes de progenitores hemopoéticos	
• Infección por el HIV	
• Inmunodeficiencias primarias	

En los niños, la asistencia a guardería supone un riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasora entre 3 y 7 veces mayor, que en los niños que no asisten a ella. Este riesgo es incluso más alto en los niños menores de 2 años.

Los prematuros (< de 37 semanas de gestación) tienen un riesgo 1,5 veces mayor que los recién nacidos a término, mientras que los recién nacidos de bajo peso (< 2.500 g) tienen un riesgo 2,6 veces mayor que los nacidos de peso normal.

No existen datos sobre la prevalencia de infecciones neumocócicas no invasoras en el niño. Mediante tímpanocentesis, se ha visto que el neumococo es el agente causal de un tercio de los episodios de OMA en nuestro país. El *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad, estando implicado en el 10-35% de todas ellas.

La distribución de serotipos de neumococo varía de unos países a otros, con diferencias más acusadas entre los países desarrollados y los que están en vías de desarrollo. Además de la variación geográfica hay, también, cambios temporales.

En España, por debajo de los 2 años de edad, hay claro un predominio de los serotipos 6, 14, 19 y 23, tanto en los aislamientos procedentes de infecciones invasoras como no invasoras. Juntamente con los serotipos 9, 3 y 18 producen más del 80% de las infecciones neumocócicas a esta edad. Posteriormente, a partir de los dos años aumentan los serotipos 1 y 5, que también se encuentran en otros países europeos, pero que son mucho más raros en EE. UU. y Canadá. El serotipo 3, que es el más frecuente en la enfermedad invasora del adulto, es muy raro que se aisle en sangre en los niños menores de 2 años, pero, por el contrario, es una causa muy frecuente de OMA.

La transmisión de la enfermedad se realiza de persona a persona. Aunque a veces tiene lugar desde un enfermo a una persona sana, probablemente es más frecuente la transmisión desde un portador, generalmente un niño. La importancia del estado de portador nasofaríngeo en una enfermedad de transmisión respiratoria, queda ilustrada con la experiencia de la vacunación frente a *H. influenzae* tipo b, en la que se demostró como la inmunidad de grupo generada por esta vacuna iba ligada, en gran parte, a la inmunidad en mucosas con la consiguiente reducción de la colonización en las vías aéreas superiores.

Manifestaciones clínicas

El neumococo produce dos tipos de infecciones: invasoras y no invasoras. Entre las primeras, las más importantes son la bacteriemia oculta, la meningitis y las neumonías bacteriémicas. Entre las segundas destacan la OMA, la neumonía no bacteriémica, la sinusitis, la conjuntivitis y las exacerbaciones de la bronquitis crónica.

El neumococo causa el 80-90% de los casos de bacteriemia oculta en niños menores de 24 meses en los países en los que se lleva a cabo la vacunación universal frente a Hib. Esta entidad, cursa como fiebre sin síntomas o signos de localización, y se resuelve espontáneamente, sin tratamiento, en el 85-90% de los casos. Sólo oca-

sionalmente progresa a meningitis, neumonía bacteriémica, artritis u otras infecciones invasoras.

En los países que incluyen la vacunación frente a Hib en su calendario vacunal, el neumococo es la segunda causa, después de *Neisseria meningitidis*, de meningitis bacteriana en los niños. La mortalidad de la meningitis neumocócica, correctamente tratada, en los niños es menor del 10%, pero más de un 30% quedan con sordera neurosensorial y un 25% con otros déficits neurológicos.

En personas con anemia de células falciformes, asplenia congénita y por esplenectomía, la infección por neumococo tiene, con frecuencia, un curso fulminante caracterizado por un comienzo brusco, púrpura progresiva, coagulación intravascular diseminada y muerte en 24-48 horas. Se ha estimado que estos pacientes tienen un riesgo de sepsis fatal por neumococo 10 veces mayor que la población general (50 veces en el caso de los niños).

Otras infecciones invasoras son: celulitis facial, artritis, peritonitis primaria, salpingitis y endocarditis. El síndrome hemolítico urémico y la rabdomiolisis son complicaciones raras de las infecciones neumocócicas.

Entre un 15 y un 30% de las neumonías de los niños adquiridas en la comunidad están causadas por neumococo. En los adultos y niños mayores, el cuadro típico es una neumonía lobar, pero en los lactantes puede manifestarse como una bronconeumonía con varias áreas de condensación. Aunque las manifestaciones clínicas son muchas veces similares a las de las neumonías de otra etiología, la presencia de leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda, juntamente con la elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular (VSG) orientan hacia esta bacteria. La probabilidad de la etiología neumocócica se incrementa si en la radiografía de tórax existe una condensación mayor de 2 cm y si el enfermo es un lactante que ha recibido 2 o más dosis de vacuna frente a Hib, lo que prácticamente excluye a este agente. En ocasiones se produce empiema pleural, sobre todo cuando la cepa causante es el serotipo 1. La mortalidad global de la neumonía neumocócica oscila entre el 5 y el 7%, pero depende, en gran medida de la edad, alcanzando hasta el 30% en ancianos. En niños, la mortalidad es baja.

En más de un tercio de las OMA de nuestro país se aísla neumococo como agente causal. Aunque no es una enfermedad grave, la OMA es la enfermedad que mayor consumo de antibióticos origina en el medio ambulatorio, lo que supone un elevado coste económico y la selección de cepas bacterianas resistentes. Además, cuando se producen episodios frecuentes, causa trastornos del aprendizaje por la alteración auditiva que, de forma transitoria, produce. Se ha postulado que la OMA causada por el neumococo es más grave y cursa con más fiebre y dolor que la causada por otras bacterias, pero esto no ha sido demostrado. Sin embargo, en la causada por cepas no tipables de *Haemophilus influenzae* (segunda causa de otitis) la bacteria desaparece de forma espontánea en el 80% de los casos, mientras que en la OMA neumocócica sólo ocurre en el 50%.

Vacunas contra el neumococo

Vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente (VNP23)

En nuestro país se dispone de dos vacunas VNP23 cuyas características se exponen en la **Tabla 4**. Contienen 25 µg de cada uno de los polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos neumocócicos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33 F), que causan el 85-90% de los casos de enfermedad invasora en adultos. Aunque se ha demostrado que los neumococos tienen la capacidad de cambiar su cápsula, los cambios se hacen siempre a serotipos que están contenidos en estas vacunas.

Tabla 4. Vacunas de polisacáridos no conjugados 23-valente disponibles en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
Pneumo 23® (Aventis Pasteur MSD)	Polisacárido capsular de 23 serotipos neumocócicos (25 µg de cada uno de ellos). Solución tamponada (cloruro sódico, fosfato sódico) y agua para inyectable (solución salina isotónica) Otros componentes: fenol, máximo 1,25 mg	Líquida 1 dosis = 0,5 mL Jeringa precargada	Entre + 2°C y + 8°C No congelar
Pnu-Imune® (Wyeth Farma)	Polisacárido capsular de 23 serotipos neumocócicos (25 µg de cada uno de ellos). Solución tamponada (cloruro sódico, fosfato sódico) y agua. Otros componentes: tiomersal, máximo 0,01%	Líquida 1 dosis = 0,5 mL	Entre + 2°C y + 8°C No congelar

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La VNP23 induce anticuerpos tipospecíficos que promueven la opsonización, la fagocitosis mediada por el complemento y la lisis del neumococo por los leucocitos y otras células fagocíticas. Como todas las vacunas de polisacáridos, la VNP23 es poco inmunógena en niños menores de 2 años de edad.

No se conoce con exactitud el título de anticuerpos que se asocia a protección frente a la enfermedad, pero se estima que podrían ser equivalentes a los títulos de anti-PRP en las infecciones por Hib ($\geq 0,15$ µg/mL), y así lo sugieren los datos obtenidos de ensayos clínicos con la vacuna conjugada heptavalente. Algunos autores proponen, sin embargo, concentraciones de anticuerpos anticapsulares $\geq 0,2$ µg/mL. La protección a

largo plazo se asociaría con títulos ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ aunque esto no se ha demostrado. Además de la cifra de anticuerpos, intervienen en la protección la capacidad funcional de los mismos, determinada por la actividad opsonofagocítica, la avidéz y la afinidad.

En adultos sanos, la VNP23 induce anticuerpos frente a la mayoría de antígenos contenidos en la misma, aunque la respuesta varía entre los diferentes serotipos, en la primera semana tras la vacunación. Estos anticuerpos se mantienen a títulos superiores a los de la prevacunación durante más de 5 años. En las personas mayores de 65 años, con enfermedades crónicas o con situaciones de inmunodepresión los porcentajes de seroconversión son menores y los anticuerpos disminuyen más rápidamente que en las personas sanas. En las personas con infección por el HIV la disminución de respuesta se correlaciona con el grado de inmunosupresión, determinado por el número de linfocitos CD4. Además, en los ancianos, la capacidad funcional de los anticuerpos es también menor que en las personas más jóvenes.

La VNP23 se comporta como un antígeno T-independiente y, por tanto, la respuesta de los niños menores de 2 años a la mayoría de los serotipos es insuficiente e impredecible. Además, en los niños entre 2 y 5 años la respuesta a algunos serotipos comunes en la infancia, como el 6 y el 14, está disminuida. En los niños esplenectomizados, o con la anemia de células falciformes, síndrome nefrótico u otros estados de inmunodepresión los anticuerpos pueden disminuir en un plazo que oscila entre 3 y 5 años.

En general, la mayoría de los estudios han demostrado que la VNP23 tiene una efectividad del 50-85% en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora —fundamentalmente meningitis y bacteriemia— en personas sanas de 65 o más años de edad y en las que tienen enfermedades crónicas o situaciones de inmunodepresión, como asplenia anatómica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria y diabetes mellitus. No se ha logrado confirmar su efectividad en el alcoholismo, cirrosis, insuficiencia renal crónica, enfermedad de Hodgkin, hipogammaglobulinemia, leucemia, mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin y anemia de células falciformes. Sin embargo, el escaso número de personas vacunadas puede haber sido el obstáculo para demostrar la eficacia. En los ancianos, la efectividad frente a la enfermedad invasora disminuye con la edad.

En los pacientes de países desarrollados con infección por el HIV, la efectividad de la VNP23 frente a la enfermedad invasora es del 49% (IC del 95%, 12%-70%) y parece ser menor en personas de raza blanca que en personas de raza negra. Sin embargo, no ha mostrado eficacia en pacientes con infección por el HIV de países africanos.

La valoración de la efectividad en la prevención de neumonía neumocócica se ve dificultada por la falta de sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas que se utilizan para diagnosticarla. Por otra parte, los estudios aleatorizados, doble ciego, son difíciles de llevar a cabo, tanto por motivos éticos, como desde el punto de vista práctico. Como puede apreciarse en la **Tabla 5**, la efectividad varía de unos estudios a otros, e incluso la eficacia de la vacuna demostrada en algunos meta-análisis no ha podido ser corroborada cuando se les ha aplicado una metodología distinta usando criterios de la medicina basada en la evidencia.

Tabla 5. Eficacia de la VNP23 frente a la neumonía

Referencia	Tipo de estudio	N.º pacientes	Eficacia frente a neumonía, hospitalizaciones por neumonía, y mortalidad relacionada (expresada como % de reducción con IC del 95%, con respecto a no vacunados)	Comentarios
Fine MJ. Arch Inter Med 1994; 154: 2666-2677	Meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados. Pacientes de alto y bajo riesgo	40.431	Neumonía neumocócica confirmada: 66% (52%-76%) Neumonía neumocócica confirmada causada por serotipos contenidos en la vacuna: 83% (67%-91%) Neumonía neumocócica probable: 61% (41%-73%)	
Koivuola I. Am J Med 1997; 103: 281-290	Aleatorizado y controlado. Personas mayores de 60 años vacunados con la vacuna antigripal y con la VNP23 <i>versus</i> vacunados con la antigripal	2.837	Neumonía neumocócica: ausencia de protección en el grupo considerado globalmente: 15% (-43%-50%). Neumonía neumocócica en factores de riesgo: 59% (6%-82%)	Los criterios diagnósticos no aseguran el diagnóstico de neumonía neumocócica
Örtqvist A. Lancet 1998; 351: 399-403	Prospectivo, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Personas sanas de 50-85 años	691	Neumonía: ausencia de protección, 17% (-12% -42%). Neumonía neumocócica: ausencia de protección, 12% (-51% - 60%)	
Nichol KL. Arch Inter Med 1999; 159: 2437-2442	Estudio retrospectivo de cohortes. Personas ≥ 65 años con enfermedad pulmonar crónica. Vacunados con la vacuna VNP23 y la antigripal	1.898	Hospitalizaciones por neumonía: 43% (16%-62%) Mortalidad relacionada: 29% (9%-44%)	Efectos aditivos con la vacunación antigripal: 72% (42%-86%) de reducción en hospitalizaciones por neumonía o gripe
Cornu C. Vaccine 2001; 33: 662-675	Meta-análisis que incluye estudios aleatorizados y doble ciegos	48.837	Neumonía neumocócica confirmada: 71% (58%-80%) Neumonía neumocócica probable: 40% (4%-63%) Mortalidad por neumonía: 32% (8%-49%)	
Christenson B. Lancet 2001; 357: 1108-1111	Estudio prospectivo de cohortes. Personas ≥ 65 años vacunados con la vacuna antigripal, la VNP23 o ambas.	100.242	Neumonía: 29% (24-34%) Neumonía neumocócica: 36% (3-58%) Mortalidad total: 57% (55-60%)	Enfermedad invasora: 52% (1-77%) Gripe: 46% (34-56%)
Jackson LA. N Engl J Med 2003; 348: 1747-1755	Estudio retrospectivo de cohortes. Personas ≥ 65 años	47.365	Hospitalización por neumonía: ausencia de protección, 114% (102%-128%). Neumonía ambulatoria: ausencia de protección, 104% (96%-113%)	Enfermedad invasora: 56% (33%-93%)

Tabla 5 (continuación)

Referencia	Tipo de estudio	N.º pacientes	Eficacia frente a neumonía, hospitalizaciones por neumonía, y mortalidad relacionada (expresada como % de reducción con IC del 95%, con respecto a no vacunados)	Comentarios
Bandolier. http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band72/b72-4.html	Meta-análisis de 9 estudios que cumplen criterios de calidad con metodología de medicina basada en la evidencia	22.559	Cualquier neumonía: no protección Neumonía neumocócica: no protección Muertes relacionadas con neumonía: no protección	Bacteriemia neumocócica: no protección
Dare. The University of York http://agatha.york.ac.uk/online/dare/941119.htm	Metanálisis de 9 estudios con metodología de medicina basada en la evidencia	40.431	Neumonía de cualquier causa: no protección Neumonía neumocócica probable (por serotipos vacunales): no protección. Neumonía neumocócica confirmada (serotipos vacunales): no protección. Mortalidad por todas las causas: no protección. Mortalidad por neumonía: no protección Mortalidad por infección neumocócica: no protección	

Los estudios actuales no arrojan una evidencia suficiente para poder aconsejar la vacunación con VNP23 en personas con asma. Por otra parte, la VNP23 ha mostrado una eficacia discreta (17% de reducción, IC 95% 13%-38%) en la prevención de OMA en niños de 24 o más meses de edad, pero solamente cuando existe historia previa de esta enfermedad.

No obstante, y considerando todo lo anterior, la mayoría de los análisis coste-beneficio han demostrado un coste moderadamente efectivo de la vacunación frente a neumococo, sola o en combinación con la vacuna antigripal, en personas mayores de 65 años. Cuando se considera el coste por año de vida ganado, el gasto de la vacunación de mayores de 65 años con la VNP23 es netamente inferior al de otras intervenciones que se realizan habitualmente en los ancianos. La vacunación también es efectiva, desde un punto de vista económico, en personas mayores de 55 años con enfermedades crónicas pulmonares o cardíacas.

Recomendaciones

La vacuna VNP23 se recomienda en todas las personas de 65 o más años de edad. También está indicada en personas de 2 a 64 años con los estados de inmuno-

depresión y las enfermedades crónicas que se exponen en la **Tabla 3**, y en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

La vacunación comprende una primera dosis de vacuna en todos los grupos citados. En los pacientes con estados de inmunodepresión, se revacuna una sola vez cuando han transcurrido 5 años (3 años en el caso de niños menores de 10 años). En las personas de 65 o más años de edad, sólo se recomienda revacunar si han transcurrido más de 5 años desde la vacunación y si ésta tuvo lugar antes de los 65 años de edad. En la mayoría de las enfermedades crónicas se vacuna una sola vez.

En los niños de alto riesgo menores de 6 años, se recomienda realizar la vacunación neumocócica con pautas mixtas, mediante la vacuna conjugada heptavalente y la VNP23 (**Tabla 6**).

Tabla 6. Recomendaciones para la inmunización con VCN7V y VNP23 en niños de alto riesgo

Edad	Estado vacunal	Recomendaciones
≤ 23 meses	Ninguna	VCN7V como en la Tabla 11
24-59 meses	4 dosis de VCN7V	1 dosis de VNP23, como mínimo 6-8 semanas después de la última dosis de VCN7V 1 dosis de VNP23 3-5 años después de la primera dosis
24-59 meses	1-3 dosis de VCN7V	1 dosis de VCN7V 1 dosis de VNP23 como mínimo 6-8 semanas después de la última dosis de VCN7V 1 dosis de VNP23 3-5 años después de la primera dosis
24-59 meses	1 dosis de VNP23	2 dosis de VCN7V separadas 6-8 semanas, comenzando, como mínimo 6-8 semanas después de la dosis de VNP23 1 dosis de VNP23 3-5 años después de la primera dosis
24-59 meses	Ninguna	2 dosis de VCN7V, separadas 6-8 semanas 1 dosis de VNP23 como mínimo 6-8 semanas después de la última dosis de VCN7V 1 dosis de VNP23 3-5 años después de la primera dosis

Cuando un paciente vaya a ser sometido a una esplenectomía o a un tratamiento inmunosupresor programados, debe recibir la VNP23, 6 u 8 semanas (al menos dos semanas) antes de los mismos. Si no es posible, como sucede en las esplenectomías de urgencia, es recomendable llevar a cabo la vacunación, dentro del hospital, tan pronto como el paciente se haya recuperado de la operación.

Si la vacunación no se hace antes de la quimioterapia o la radioterapia, se esperan 6 meses después de finalizado el tratamiento para llevarla a cabo.

La vacuna VNP23 se administra por vía subcutánea o intramuscular en el deltoides (adultos) o en la cara antero lateral externa del muslo (niños). Si, por error, se administra por vía intradérmica puede producir una reacción local intensa.

Reacciones adversas

Las dos VNP23 son vacunas seguras. Aproximadamente la mitad de las personas que reciben estas vacunas desarrollan efectos locales leves como dolor, eritema y tumefacción en el sitio de la inyección. Menos frecuentes son algunas reacciones sistémicas como fiebre y mialgias o reacciones locales más intensas como induración. En un meta-análisis reciente de 9 estudios controlados sobre la eficacia de la vacuna, se observaron reacciones locales en un tercio de los pacientes y no hubo reacciones febriles o anafilácticas graves. No se han descrito alteraciones neurológicas. En pacientes con infección por el HIV se produce un aumento transitorio de la carga viral que no se traduce en una progresión de la enfermedad.

Precauciones y contraindicaciones

La VNP23 no debe administrarse a mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación ya que no se ha evaluado su seguridad en estas circunstancias. Sin embargo, no se han registrado efectos adversos en mujeres embarazadas vacunadas inadvertidamente.

Vacunas antineumocócicas de polisacáridos conjugados

Los polisacáridos, que se comportan como antígenos independientes de las células T, se convierten en antígenos T-dependientes cuando se les une o conjuga con una proteína (carrier o transportador). El concurso de la célula T en el reconocimiento antigénico es crucial ya que se producen células B y T de memoria, lo que confiere al antígeno nuevas propiedades. Las características diferenciales entre este tipo de vacunas polisacáridas conjugadas y las vacunas de polisacáridos puros se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Diferencias entre las vacunas de polisacáridos y las de polisacáridos conjugados

Vacunas de polisacáridos no conjugados	Vacunas de polisacáridos conjugados
Antígenos independientes de la célula T	Antígenos dependientes de la célula T
Escasa inmunogenicidad en niños menores de 2 años	Inmunógenas desde los primeros meses de vida
No inducen memoria inmunológica	Inducen memoria inmunológica
No disminuyen la colonización nasofaríngea	Disminuyen la colonización nasofaríngea

⁽¹⁾ Las respuestas secundarias se producen cuando una persona que ha recibido un antígeno T-dependiente y que, por tanto, ha generado células de memoria, recibe otra dosis del mismo antígeno. Se caracterizan por ser rápidas, preferentemente de IgG (a diferencia de las primarias que son más lentas y de IgM), intensas y con mayor avidez por el antígeno.

En las vacunas neumocócicas conjugadas, los polisacáridos capsulares de distintos serotipos se unen a proteínas para convertirlos en antígenos T-dependientes. Hasta la actualidad existen o están elaborándose vacunas heptavalentes (7 polisacáridos conjugados), nonavalentes (9 polisacáridos conjugados) y 11-valentes (11 polisacáridos conjugados) que contienen los serotipos que con más frecuencia producen enfermedad invasora en los niños (Tabla 8). Las vacunas conjugadas utilizan distintas proteínas transportadoras, como CRM₁₉₇, toxoide diftérico (D), toxoide tetánico (T) y proteína de la membrana externa del *H. influenzae* no tipable (PD). Las vacunas

Tabla 8. Vacunas antineumocócicas conjugadas en desarrollo

Vacuna (Nombre Comercial)	Polisacáridos	Carrier proteico	Laboratorio
7 v CRM ₁₉₇ (Prevenar®)	4,6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM ₁₉₇	Wyeth
9 v CRM ₁₉₇	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM ₁₉₇	Wyeth
11 v TD	1, 4, 5, 7F, 9V, 19F, 23 F 3, 6B, 14 y 18C	Toxoide tetánico Toxoide diftérico	Aventis Pasteur MSD
11 PD ⁽¹⁾	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C 19F, 23F	Proteína de membrana de Hi no tipable (PD) Toxoide diftérico	GSK

⁽¹⁾ En algunas de estas vacunas 11-valentes, todos los polisacáridos se conjugan con una proteína de la membrana externa de *Haemophilus influenzae* no tipable (PD) mientras que en otras los polisacáridos de los serotipos menos inmunógenos (6B, 19F, 23 F) se conjugan con toxoide diftérico.

11-valentes conjugan los polisacáridos de los distintos serotipos con un solo «carrier» o proteína transportadora (PD) o con dos tipos (T+D o PD + D) con objeto de que éste no alcance cantidades que puedan dar lugar a la supresión inmune inducida por el carrier.

Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (Prevenar®) (VCN7V)

Es la única vacuna neumocócica conjugada disponible en la actualidad. Contiene 2 µg de cada uno de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 9V, 14, 19F, 23F y del oligosacárido del 18C, 4 µg del serotipo 6B, 20 µg del carrier proteico CRM₁₉₇, y 0,125 mg de fosfato de aluminio como adyuvante (Tabla 9).

Tabla 9. VCN7V disponible en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación Dosis	Conservación
Prevenar® (Wyeth Farma)	2 µg de cada uno de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 9V, 14, 19F, 23F y del oligosacárido del serotipo 18C, 4 µg del serotipo 6B. Proteína CRM ₁₉₇ 20 µg Fosfato de aluminio 0,125 mg	Líquida 1 dosis = 0,5 mL	+2°C / +8°C Proteger de la luz

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Inmunogenicidad

El 90-100% de los lactantes alcanzan títulos $\geq 0,15$ µg/mL tras la administración de tres dosis de la VNC7V, a los 2, 4 y 6 meses, y entre el 50 y el 90%, dependiendo de los distintos serotipos, alcanzan títulos > 1 µg/mL. La respuesta es desigual de unos serotipos a otros, siendo menor en los serotipos 4, 9V y 23 F. Al administrar una dosis de refuerzo, se demuestra una respuesta secundaria en todos los niños, así como una respuesta inmunitaria en las mucosas, que no aparece en la primoinmunización. Después de esta dosis, más del 90% de los niños tienen títulos ≥ 1 µg/mL frente a la mayoría de los serotipos. Sin embargo, sólo el 70% de los niños alcanzan estos títulos frente al serotipo 4 y sólo el 80% frente al 19 F.

Existe, sin embargo, una diferencia de respuesta a la vacuna en las distintas poblaciones. Por ejemplo, los títulos de anticuerpos frente a los serotipos 4 y 19F son 2-3 veces más altos en niños de Finlandia que en niños de EE.UU. Por otra parte, los títulos frente al 6B son cuatro veces más altos en niños de Sudáfrica que en niños finlandeses o estadounidenses. La cinética de los anticuerpos es también variable para los distintos serotipos. En el estudio de protección frente a la OMA, realizado

en Finlandia, se produjo un rápido incremento de anticuerpos frente a los serotipos 6B y 23 F tras la tercera dosis, mientras que los títulos frente al 19 F aumentan significativamente después de la segunda dosis.

En los lactantes prematuros y de bajo peso para la edad gestacional la respuesta a la VCN7V es similar a la de los niños nacidos a término, tanto en porcentaje de seroconversión como en la media geométrica del título de anticuerpos.

Casi el 80% de los niños con infección por el HIV alcanza títulos \geq de 1 $\mu\text{g/mL}$, aunque la respuesta es inferior a la de los niños sanos. Los niños con enfermedad leve desarrollan títulos de anticuerpos más altos que los que tienen enfermedad grave, y la respuesta es mejor en niños menores de 2 años que en niños mayores, probablemente por la disfunción inmune progresiva. En los escasos estudios realizados, las vacunas neumocócicas conjugadas son más inmunógenas que la VNP23.

Cuando la VNC7V se administra con otras vacunas del calendario como la DTPe (DT y tos ferina de células completas), hepatitis B y con las vacunas conjugadas frente a Hib, no se produce una disminución significativa de los títulos frente a ninguno de los antígenos.

Sin embargo, cuando se administra conjuntamente con la DTPa (DT y vacuna acelular de tos ferina) y con la vacuna conjugada frente a Hib, los títulos de anticuerpos frente a Hib, toxoide diftérico, toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa disminuyen entre el 30 y el 50%, pero el porcentaje de niños con títulos superiores a los que se consideran protectores para cada enfermedad no varía, de forma que el descenso no parece tener significación clínica.

La VCN7V no produce el fenómeno de la supresión inmune inducida por el carrier (disminución o abolición de la respuesta inmune frente a los antígenos vacunales cuando el carrier excede una determinada cantidad) cuando se administra con otras vacunas conjugadas con la misma proteína CRM₁₉₇. Un estudio realizado en casi 950 niños ha demostrado que la administración de una vacuna combinada que contiene una vacuna neumocócica 9-valente, más las vacunas conjugadas frente a Hib y meningococo C (todas ellas con el mismo carrier, CRM₁₉₇), no interfiere ni con el porcentaje de seroconversión ni con los títulos de anticuerpos frente a los diferentes serotipos neumocócicos, con la excepción de los títulos de anticuerpos frente a Hib que disminuyen más del 60%, aunque manteniéndose muy por encima de las concentraciones que se consideran protectoras.

La administración de la vacuna VNP23 como dosis de recuerdo a niños que han recibido las tres dosis de primovacunación con VNC7V produce una respuesta de memoria a los serotipos compartidos por ambas vacunas, al tiempo que se produce una respuesta primaria a los antígenos polisacáridos de los serotipos que sólo se encuentran en la VNP23.

En España, la VNC7V cubre alrededor del 80% de los serotipos que producen enfermedad invasora en niños menores de 2 años, pero sólo el 60% en niños

de 2-5 años, como consecuencia de la mayor dispersión de serotipos en esta edad. Teniendo en cuenta la inmunogenicidad cruzada entre algunos serotipos contenidos en la VCN7V y otros serotipos (6A, 9A, 9L, 18B y 18F) la cobertura puede incluso ser algo mayor. Las vacunas 9-valentes aumentan esta cobertura hasta el 87%, tanto para niños menores de 2 años como en niños entre 2 y 5 años. Las vacunas 11-valentes incrementan la cobertura frente a enfermedad invasora hasta el 90%.

En el caso de la OMA, la vacuna heptavalente aporta una cobertura mayor del 80% en niños menores de 2 años y del 60% en los de 2-5 años. Las vacunas 9-valentes aumentan muy poco la cobertura en los menores de 2 años, pero alcanzan el 70% en los niños de 2-5 años. Por último, las vacunas 11-valentes aumentan la cobertura hasta el 90% en ambos grupos de edad.

Eficacia

La eficacia de la VCN7V para prevenir la enfermedad invasora en niños vacunados, incluso en los que no han recibido todas las dosis, por los serotipos neumocócicos contenidos en la vacuna es superior al 95%, y parece mantenerse a lo largo del tiempo (Tabla 10). En los niños prematuros y de bajo peso para la edad gestacional la eficacia frente a la enfermedad invasora ha sido del 100%.

Tabla 10. Ensayos clínicos de eficacia de las vacunas neumocócicas conjugadas

Investigadores	Lugar	Vacuna	Pauta vacunal	Parámetro utilizado para valorar la eficacia	Eficacia
O'Brien et al.	EEUU (niños Apaches y Navajos)	7-valente conjugada con CRM ₁₉₇	Pauta vacunal 3, 2 o 1 dosis según la edad y una dosis de refuerzo a los 12-15 meses	Enfermedad invasora por serotipos vacunales	82,6 (21,4-96,1)
Klugman et al.	Sudáfrica (Soweto) (niños con y sin infección por el HIV)	9-valentes conjugada con CRM ₁₉₇	6, 10 y 14 semanas	Enfermedad invasora por serotipos vacunales	83 (39-97)
				Enfermedad invasora por cepas resistentes a penicilina	67 (19-88)
				Neumonía confirmada por radiografía	20 (2-35)
Black et al	California Kaiser Permanente (1.º ensayo clínico de eficacia)	7-valente conjugada con CRM ₁₉₇	2, 4, 6 y 12 meses	Enfermedad invasora por serotipos vacunales	97,4 (82,7-99,9)
				Neumonía confirmada radiografía	20,5 (4,4-34,0)
				Episodios de OMA	7,8 (5,4-10,2)
				Tubos de timpanostomía	24 (12-35)
				Prescripciones de antibióticos por OMA	5,7 (4,2-7,2)

Tabla 10 (continuación)

Investigadores	Lugar	Vacuna	Pauta vacunal	Parámetro utilizado para valorar la eficacia	Eficacia
Eskola et al.	Finlandia	7-valente conjugada con CRM ₁₉₇	2, 4, 6 y 12 meses	Cualquier episodio de OMA	6 (-4-16)
				OMA por serotipos contenidos en la vacuna	57 (44-67)
				OMA por serotipos cruzados con los de la vacuna	51 (27-67)
				OMA por serotipos no contenidos en la vacuna	33 (-80-1)
Kilpi et al.	Finlandia	7-valente conjugada con OMPC	2, 4, 6 y 12 meses	OMA confirmada por cultivo	25 (11-37)
				OMA por serotipos contenidos en la vacuna	56 (44-66)
				Cualquier tipo de OMA	No eficacia
Dagan et al.	Israel (12-35 meses en guardería)	9-valente conjugada con CRM ₁₉₇	2, 4 y 6 meses	Infecciones de vías respiratorias altas	15 (4-24)
				Infecciones de vías respiratorias bajas	16 (2-28)
				OMA	17 (-2-33)
				Días de uso antibióticos	15 (13-21)

La eficacia frente a la enfermedad neumocócica no invasora es mucho más baja. En el análisis inicial del estudio Kaiser Permanente, donde se estudiaron 37. 868 (la mitad vacunados y la otra mitad grupo control), la VCN7V redujo un 23% las neumonías con diagnóstico radiológico en niños menores de 2 años, pero no mostró eficacia en los niños mayores de esta edad.

Un estudio aleatorizado, llevado a cabo en niños Apaches y Navajos, con tasas de enfermedad invasora por debajo de 2 años de edad de 1.820/100.000 y 537/100.000 respectivamente, ha demostrado una eficacia del 80% en la prevención de esta forma de enfermedad.

La eficacia de la VCN7V frente a la OMA también depende del criterio diagnóstico, pero es mayor en las formas más graves. En un estudio en el que el diagnóstico etiológico se hizo por tímpanocentesis los resultados fueron los siguientes: en la OMA por neumococo cualquier serotipo de neumococo la eficacia fue del 34%; en la OMA producida por serotipos contenidos en la vacuna fue del 57%; y, finalmente, para cualquier tipo de OMA fue del 6%.

En el estudio Kaiser Permanente la eficacia fue 7,8% para cualquier episodio de otitis y 24% en la colocación de tubos de timpanostomía. La eficacia es mayor frente a los episodios repetidos de otitis, reduciendo un 10% el riesgo de tres visitas en un mes.

Efecto de las vacunas neumocócicas conjugadas en la colonización nasofaríngea

Varios estudios han demostrado que las vacunas neumocócicas conjugadas disminuyen alrededor de un 50% la tasa de colonización nasofaríngea por serotipos contenidos en la vacuna. Sin embargo, el nicho ecológico creado por la desaparición de los serotipos vacunales es ocupado por otros serotipos diferentes, de forma que la tasa de colonización nasofaríngea neumocócica final no varía. Un hallazgo importante es que la vacunación de los niños reduce también, de forma notable, la colonización de los adultos que conviven con ellos, lo que podría suponer, a su vez, una reducción de la enfermedad neumocócica en estos últimos. La vacunación de niños que asisten a guardería también se acompaña de una disminución de colonización por serotipos contenidos en la vacuna en sus hermanos.

No se conoce la duración de los efectos de la vacuna sobre la colonización nasofaríngea, pero hay estudios que demuestran que al menos se mantiene durante un año.

No es fácil calibrar la importancia de reducción de la colonización nasofaríngea por la VCN7V pero, como se demostró con las vacunas conjugadas frente a Hib, es muy probable que sea uno de los factores que contribuyen a que la vacuna proporcione inmunidad de grupo. Por otra parte, como quiera que las resistencias bacterianas se asocian de manera importante —el 85% en España— a algunos serotipos vacunales (6B, 9V, 14, 19 F y 23 F) es esperable un efecto beneficioso de la vacuna en la reducción de las mismas. Existe la preocupación de que en el futuro pueda producirse un incremento de infecciones por serotipos neumocócicos no contenidos en la vacuna, aunque hasta el momento actual no se ha constatado ningún aumento de la enfermedad invasora por los mismos. Sin embargo, en la OMA sí se produce un aumento de hasta el 33% de los casos producidos por serotipos no contenidos en la vacuna.

Efectividad

La VNC7V ha producido una importante disminución de la enfermedad neumocócica invasora en las poblaciones donde se ha introducido la vacunación universal. En un seguimiento realizado por los CDC, en varias áreas de distintos estados de EE.UU., con una población de 16 millones de personas se ha demostrado una caída de la incidencia desde 24,3 casos/100.000 personas en 1998 y 1999 (periodo anterior a la vacuna) a 17,3 en 2001 (la vacuna fue introducida en la segunda mitad de 2.000). La mayor disminución se produjo en niños menores de 2 años, con una caída del 69% en la enfermedad neumocócica invasora (78% para los serotipos contenidos en la vacuna). Sin embargo, también se produjo una reducción de la enfermedad invasora en personas no vacunadas (32% en adultos de 20 a 39 años, 8% en los de 40-64 años, y 18% para los de 65 o más años de edad) lo que demuestra que la VCN7V genera inmunidad de grupo. Estos cambios se produjeron a pesar de que muchos niños no fueron totalmente vacunados, y son similares a los encontrados en un seguimiento realizado en el Norte de California en el estudio del Grupo Kaiser Permanente. Este grupo demostró que 12 meses después de que se iniciara la vacu-

nación con la VNC7V, la magnitud en la reducción de la enfermedad invasora por serotipos vacunales (87,3%) fue más alta que la reducción esperada si la vacuna protegiese sólo a los niños vacunados (56%). La reducción de enfermedad invasora en personas no vacunadas fue un 18% (58% entre los 20 y 39 años; 14% en los mayores de 60 años). La disminución de la incidencia de enfermedad invasora por los serotipos contenidos en la vacuna no se acompañó de un incremento de los casos producidos por serotipos no vacunales.

Otro efecto beneficioso de la vacuna es la reducción, que en un estudio alcanzó el 31%, de la enfermedad causada por cepas no susceptibles a penicilina.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

La VCN7V se administra por vía intramuscular. Puede hacerse simultáneamente con las otras vacunas del calendario vacunal, pero en distinto sitio de inyección.

Desde el año 2000, en los EE.UU., la Academia Americana de Pediatría recomiendan la vacunación de todos los niños menores 2 años, según un esquema de vacunación que incluye una primoinmunización de tres dosis, a los 2, 4 y 6 meses, y una dosis de refuerzo a los 12-15 meses. Cuando la inmunización se comienza más tarde, se utilizan menos dosis (Tabla 11). También se recomienda en niños de 24-59 meses de edad con enfermedades subyacentes (Tabla 12) y se aconseja considerar la vacunación en niños que asisten a guardería. En los niños de 24-59 meses con enfermedades subyacentes se recomiendan dos dosis de VCN7V separadas por un intervalo de 2 meses, seguida por la administración de una dosis de VNP23 al

Tabla 11. Pauta de vacunación con VCN7V en niños no vacunados

Edad a la primera dosis (meses)	Serie primaria	Dosis de refuerzo
2-6 meses	3 dosis separadas por un intervalo de 2 meses ⁽¹⁾	1 dosis a los 12-15 meses
7-11	2 dosis separadas por un intervalo de 2 meses ⁽¹⁾	1 dosis a los 12-15 meses ⁽²⁾
12-23	2 dosis separadas por un intervalo de 2 meses ⁽³⁾	
24-59	<ul style="list-style-type: none"> • Niños sanos • Niños con drepanocitosis, asplenia, infección por el HIV, enfermedades crónicas, e inmunodepresión 	<ul style="list-style-type: none"> 1 dosis 2 dosis separadas por un intervalo de 2 meses

⁽¹⁾ En niños vacunados antes del año de edad, el intervalo mínimo entre dosis es 4 semanas.

⁽²⁾ La dosis de refuerzo se debería administrar al menos 8 semanas después de que se haya completado la serie primaria.

⁽³⁾ El intervalo mínimo entre dosis es 8 semanas.

Tabla 12. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y del Advisory Committee Immunization Practices (ACIP) sobre el uso VCN7V en lactantes y niños

<p><i>Niños en los que se recomienda la VCN7V</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Todos los niños ≤ 23 meses • Niños de 24-59 meses con las siguientes alteraciones <ul style="list-style-type: none"> — Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías, asplenia congénita o adquirida y disfunción esplénica — Infección por el HIV — Estados de inmunodepresión — Inmunodeficiencias congénitas: de células B, de células T, deficiencias del complemento y trastornos fagocíticos con excepción de la enfermedad granulomatosa crónica — Insuficiencia renal y síndrome nefrótico — Enfermedades tratadas con terapia inmunosupresora o radiación: enfermedades malignas, leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin, trasplantes de órganos sólidos • Enfermedades crónicas <ul style="list-style-type: none"> — Enfermedad cardíaca crónica, sobre todo enfermedad cianótica congénita e insuficiencia cardíaca — Enfermedad pulmonar crónica, excluyendo asma a menos que esté tratado con dosis altas de esteroides — Fístulas de LCR — Diabetes mellitus <hr/> <p><i>Niños en los que debería ser considerada la vacunación con VCN7V</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños de 24-59 meses de edad con prioridad en: <ul style="list-style-type: none"> — Niños de 24-35 meses — Niños nativos de Alaska o descendientes de Indios — Niños descendientes de Africanos-Americanos — Niños que asisten a guarderías
--

menos 2 meses más tarde (**Tabla 6**). Los niños que han sufrido una meningitis u otra infección invasora deben ser vacunados, particularmente si tienen enfermedades que les confieren mayor riesgo, ya que aunque las infecciones recurrentes son raras, son posibles.

En España, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, en octubre de 2002, recomendó la VCN7V en los siguientes grupos: todos los niños sanos menores de 2 años edad; los niños sanos de 2-3 años de edad que asisten a guardería, tienen OMA de repetición, o presentan cualquier otra situación de riesgo; y niños con estados de inmunodepresión.

El Sistema Nacional de Salud ha aprobado esta vacuna para la inmunización activa frente a la enfermedad invasora por neumococo en niños de 2 a 24 meses de edad. Sin embargo, sólo contempla su financiación en niños inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas con riesgo de enfermedad invasora (**Tabla 13**).

Tabla 13. Indicaciones de la VCN7V en España sufragadas por el Sistema Nacional de Salud

Anemia de células falciformes
Asplenia, congénita o adquirida, anatómica o funcional
Infección por HIV
Enfermedades cardiovasculares crónicas
Enfermedad crónica respiratoria, salvo el asma
Diabetes mellitus
Fístula de LCR
Inmunodeficiencias congénitas
Síndrome de Down
Trasplantes de órganos sólidos
Neoplasia maligna, leucemia, linfoma.
Síndrome nefrótico o insuficiencia renal
Estados de inmunosupresión

Efectos adversos

Las reacciones locales tras la vacunación con VCN7V son menos frecuentes que tras la vacunación con DTPe, pero algo más frecuentes que tras la vacunación con DTPa u otras vacunas incluidas en el calendario. Las más frecuentes son las reacciones locales en el sitio de la inyección: eritema, 16-18%; induración, 10-20%; dolor, 18-24%. Entre las reacciones sistémicas destaca la fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, que aparece en aproximadamente el 15% tras la primera dosis y el 20% tras las dosis siguientes, en los dos primeros días después de la vacunación. La VNC7V no se ha asociado a aumento de convulsiones ni otras alteraciones neurológicas. La reactogenicidad de la vacuna en prematuros es similar a la de los niños a término, aunque el enrojecimiento y la induración local tras la tercera dosis son algo más frecuentes que en niños a término.

Precauciones y contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, o al toxoide diftérico.

El futuro de la prevención de la enfermedad neumocócica

Las vacunas neumocócicas, conjugadas y de polisacáridos no conjugadas, proporcionan la posibilidad de actuar de forma efectiva sobre la morbimortalidad de la infección neumocócica. Las características distintas de ambas vacunas permiten establecer estrategias de prevención en las diferentes edades y grupos de riesgo. Los estudios iniciales demuestran que el uso generalizado de las vacunas neumocócicas conjugadas en los niños pueden contribuir a un descenso de la incidencia de enfermedad neumocócica en los adultos. El uso de esquemas combinados con ambas vacunas

para lograr respuestas amplias, intensas y con memoria inmunitaria, puede ayudar a mejorar el control de la infección neumocócica en los pacientes inmunodeprimidos. Por último, no se puede ignorar que las infecciones neumocócicas, como cualquier otra infección, causan mayor morbilidad y mortalidad infantil en los países subdesarrollados que en los desarrollados, por lo que deberán elaborarse vacunas conjugadas que tengan en cuenta las diferentes prevalencias de serotipos, además de establecer programas de ayuda para que sean accesibles a estas poblaciones.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. «Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis». *Pediatrics* 2000; 106: 362-366.
- BERNAOLA E, ARÍSTEGUI J, HERRANZ M, GARCÍA C, FERNÁNDEZ C, Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica País Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 301-309.
- BLACK S, SHINEFIELD H, FIREMAN B, LEWIS E, RAY P, HANSEN JR, et al, and The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. «Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children». *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
- BLACK SB, SHINEFIELD HR, HANSEN J, ELVIN L, LAUFER D, MALINOSKI F. «Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal vaccine». *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1105-1107.
- BLACK SB, SHINEFIELD HR, LING S, HANSEN J, FIREMAN B, SPRING D, et al. «Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia». *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810-815.
- BREIMAN RF, KELLER DW, PHELAN MA, SNIADACK DH, STEPHENS DS, RIMLAND D, et al. «Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients». *Arch Inter Med* 2000; 160: 2633-2638.
- CASADO FLORES J, ARÍSTEGUI J, RODRIGO C, MARTINÓN JM, FERNÁNDEZ PÉREZ C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. «Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles». *An Esp Pediatr* 2002; 56: 5-9.
- CASADO FLORES J, FENOLL A, ARÍSTEGUI J, RODRIGO C, MARTINÓN JM, FERNÁNDEZ C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. «Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico». *An Esp Pediatr* 2002; 57: 295-300.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 2000; 49 (No. RR-9): 1-35.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR*. 1997; 46 (No. RR-8): 1-24.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: Updated recommendations of the ACIP». *MMWR* 2003; 52: 739-740

- CHOO S, FINN A. «New pneumococcal vaccines for children». *Arch Dis Child* 2001; 84: 289-294.
- CHOO S, SHEYMOUR L, MORRIS R, QUATAERT S, LOCKHART S, CARTWRIGHT C, et al. «Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in United Kingdom infants». *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 854-862.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. «Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de 2 años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España». *An Esp Pediatr* 2002; 57: 287-289.
- CORNU C, YZÈBE D, LÉOPHONTE P, GAILLAT J, BOISSEL JP, CUCHERAT M. «Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials». *Vaccine* 2001; 19: 4780-4790.
- DAGAN R, MELAMED R, MUALLEM M, PIGLANSKY L, GREENBERG D, ABRAMSON, et al. «Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine». *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-1278.
- DÍEZ-DOMINGO J, PEREIRÓ I, MORANT A, GIMENO C, LERMA M, OYAGÜEZ I et al. «Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Spain, 1996-1998». *J Infect* 2002; 45: 139-143.
- DOMÍNGUEZ A, SALLERAS L, CARDENOSA N, CIRUELA P, CARMONA G, MARTINEZ A et al. «The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study». *Vaccine* 2002; 20: 2989-2994.
- ESKOLA J, KILPI T, PALMU A, JONIKEN J, HAAPKOSKI J, HERVA E. «Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media». *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
- FENOLL A, JADO I, VICIOSO D, BERRÓN S, YUSTE JE, CASAL J. «*Streptococcus pneumoniae* in children in Spain». *Acta Pediatr* 2000; Suppl 435: 44-50.
- FRENCH N, NAKIYINGI J, CARPENTER LM, LUGADA E, WATERA C, MOI K, et al. «23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial». *Lancet* 2000; 355: 2106-2111.
- HAUSDORFF WP, SIBER G, PARADISO PR. «Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children». *Lancet* 2001; 357: 950-952.
- HSU KK, PELTON SI. «Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine: current». *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 619-631
- IGLESÍAS L, PÉREZ-YARZA EG, GARCÍA-ARENZANA JM, VALIENTE A, PÉREZ-TRALLERO E. «Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001)». *An Esp Pediatr* 2002; 57: 401-407.
- KILPI T, ÅHMAN H, JOKINEN J, LANKINEN KS, PALMU A, SOVALAINEN H, et al. «Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1.666 children». *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1155-1164.
- KLUGMAN KP, MADHI SA, HUEBNER RE, KOHBERGER R, MBELLE N, PIERCE N. «A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection». *N Engl J Med* 2003; 349:1341-1348.
- KOIVULA I, STÉN M, LEINONEN M, MÄKELÄ PH. «Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial». *Am J Med* 1997; 103: 281-290.
- LAGOS R, MUÑOZ A, VALENZUELA MT, HEITMANN I, LEVINE MM. «Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile.» *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1115-1123.

- MORAGA FA. «La enfermedad neumocócica en el niño». Prous Science, Barcelona, 2001.
- MORAGA FA, CAMPINS M. «Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en el niño: luces y alguna sombra». *Vacunas* 2003; 4: 65-68.
- O'BRIEN KI, MOULTON LH, REID R, WEATHERHOLTZ R, OSKI J, BROWN L, et al. «Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial». *Lancet* 2003; 362: 355-361.
- PELTON SI, DAGAN R, GAINES BM, KLUGMAN KP, LAUFER D, O'BRIEN K, SCHMITT HJ. «Pneumococcal conjugate vaccines: proceedings from an interactive symposium at 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy». *Vaccine* 2003; 1562-1571.
- PELTON SI, KLEIN JO. «The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children». *Pediatrics* 2002; 110: 805-814.
- SHINEFIELD HR, BLACK SB, RAY P, FIREMAN B, SCHWALBE J, LEWIS E. «Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants». *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 182-186.
- SHINEFIELD HR, BLACK S, RAY P, CHANG IH, LEWIS N, FIREMAN B, et al. «Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine in infants and toddlers». *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 757-763.
- STRAETEMANS M, SANDERS AM, VEENHOVEN RH, SCHILDER AGM, DAMOISEAUX RAMJ, ZIELHUIS GA. «Review of randomised controlled trials on pneumococcal vaccination for prevention of otitis media». *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 515-524.
- SWIATLO E, WARE D. «Novel vaccine strategies with protein antigens of *Streptococcus pneumoniae*». *Immunol Med Microbiol* 2003; 38: 1-7.
- WHITNEY CG, FARLEY MM, HADLER J, HARRISON LH, BENNET NM, LYNFIELD R, et al. «Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine». *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-1746.
- WUORIMAA T, DAGAN R, ESKOLA J, JANCO J, AHMAN H, LEROY O, et al. «Tolerability and immunogenicity of an eleven-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers». *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 272-277.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/pneumo2.pdf>
- <http://www.who.int/vaccines/en/pneumococcus.shtml>
- <http://agatha.york.ac.uk/online/nhseed/971101.htm>
- <http://agatha.york.ac.uk/online/nhseed/20010028.htm>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/neumococo.htm>
- <http://www.pneumo.com>
- http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningitis_manual.pdf
- <http://www.partnersforimmunization.org/pneumo.html>
- <http://www.nfid.org/library/pneumococcal>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4909.pdf>
- <http://www.immunize.org/pneumoconj/index.htm>
- <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/02pdf/acs28-2.pdf>
- <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7423.pdf>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/temaMes/temaOct2002.htm>

Preguntas

¿Qué vacuna debe utilizarse en los niños mayores de 6 años de edad en los que está indicada la vacunación frente a neumococo?

Debe utilizarse la vacuna de 23 polisacáridos no conjugados, ya que la cobertura con la vacuna neumocócica conjugada heptavalente sería insuficiente, ya que a esta edad las infecciones neumocócicas pueden estar causadas por serotipos contenidos en la VNP23 pero no en la VCN7V.

¿Un niño que haya padecido una enfermedad neumocócica invasora ha de recibir la vacuna VCN7V?

Dado que la inmunidad es tipospecífica, el niño quedaría protegido, en el mejor de los casos, frente al mismo serotipo que le ha causado la infección. Por tanto, sería susceptible al resto de los serotipos. Si existe indicación (niño menor de 2 años, asplenia, inmunodepresión, etc.) el niño puede y debe ser vacunado utilizando la VCN7V o esquemas mixtos que incluyan también la VNP23 (a partir de los 2 años).

¿Está indicada la vacunación frente a neumococo en niños con otitis media de repetición?

La eficacia de la VCN7V en la prevención de la OMA, aunque moderada, es más alta en los casos más graves y cuanto más frecuentes son los episodios de OMA. Dado que la cobertura de la VCN7V frente a los serotipos neumocócicos aislados en la OMA en nuestro país, es del 80% en niños menores de 2 años, esta vacuna podría estar indicada.

¿Puede prescindirse de la 4.^a dosis de VCN7V en un niño sano?

La inmunidad en mucosas sólo se detecta tras la administración de la 4.^a dosis de VCN7V, por lo que no es recomendable, si no hay razones que aconsejen lo contrario, suprimir la dosis de refuerzo. La inmunidad de las mucosas es importante para que la vacuna genere inmunidad de grupo, y, probablemente, en la prevención de la enfermedad. Si sólo se dispusiera de tres dosis de la vacuna, sería preferible administrar 2 dosis como primovacuna y retrasar la tercera dosis y administrarla como refuerzo.

Peste

Josep Vidal Tort

Microorganismo causal

El agente causal de la peste es *Yersinia pestis*, bacilo gram negativo, inmóvil, no esporulado, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*. Crece aerobicamente en una amplia gama de medios de laboratorio y presenta diversos antígenos y toxinas que actúan como factores de virulencia.

Epidemiología

La peste es una zoonosis transmitida al hombre a partir de animales hospedadores naturales de la infección.

La infección por *Y. pestis* afecta diversos animales salvajes, especialmente roedores y se mantiene con ciclos enzoóticos y epizoóticos en focos dispersos en algunas regiones de África, Asia, América y del sudeste europeo (**Figura 1**). La transmisión interanimal se realiza a través de las pulgas (especialmente la pulga de la rata, *Xenopsylla cheopis*). Otros animales, incluyendo carnívoros y lepóridos, pueden infectarse ocasionalmente, pero su importancia en la cadena epidemiológica no es relevante. No obstante, los carnívoros pueden contribuir a la transmisión de pulgas infectadas de una zona geográfica a otra.

La infección en el hombre se produce habitualmente por la picadura de pulgas infectadas con *Y. pestis*. Con menor frecuencia, la infección es causada por contacto directo con secreciones o tejidos de animales infectados, y también por inhalación de partículas infectantes, en las formas neumónicas en los casos de transmisión interhumana o de modo accidental en el laboratorio.

El riesgo para el hombre se incrementa cuando un ciclo epizoótico causa una elevada mortalidad en la población de roedores, forzando a las pulgas a buscar hospedadores alternativos, entre ellos, el hombre.



Fuente: OMS

Figura 1. Distribución geográfica mundial de la peste

En la actualidad, la peste se mantiene en las zonas mencionadas, generalmente en forma de casos esporádicos, habiéndose observado, no obstante, en los últimos años algunos brotes epidémicos importantes (Uganda, Congo 1993, India 1994). A pesar de las medidas de control aplicadas, desde principios de los años 90 se observa un aumento de la incidencia de la peste humana, particularmente en África. Este incremento puede ser debido, por una parte, a un aumento real de la peste zoonótica en los focos naturales y también a una mejora en los sistemas de notificación de los casos por las autoridades sanitarias.

En Estados Unidos, la población afectada no presenta diferencias en cuanto al sexo, y por edades, el 60% se observa en menores de 20 años.

En las zonas endémicas, los factores de riesgo para la infección incluyen el contacto directo con roedores o carnívoros, la presencia de fuentes de alimentación para ratas u otros roedores en la vecindad de las zonas de residencia y la falta de control antiparasitario en animales de compañía, perros y gatos.

En 2000, el número total de casos de peste humana notificados a la OMS por 11 países fue de 2.513, de los cuales 232 mortales. En 2001, 12 países han notificado 2.671 casos (175 mortales). Estas cifras son comparables a las cifras medias anuales (2.821 casos, 198 muertes) de los 10 años precedentes (1990-1999), en el curso de los cuales se notificaron por 24 países 28.217 casos de peste con 1.978

muerter. En este periodo de tiempo el 80,3% de casos y el 83,9% de muerter se registró en África.

En 2000 y 2001 las tasas de letalidad mundial han sido respectivamente de 9,2% y 6,6%, frente a 8,5% en 1998, 8,1% en 1999 y una media de 7,0% en el decenio precedente.

Por regiones, en 2001, las declaraciones de peste han sido, en África, 2.587 casos con 165 muerter, registrados en 6 países (R.D. del Congo, Madagascar, Mozambique, Uganda, Tanzania y Zambia). Estas cifras representan respectivamente el 95,7% y el 94,3% del total mundial de casos y muerter.

En Asia, se han declarado 102 casos (10 mortales), en 4 países (China, Mongolia, Kazajstán y Vietnam), cifras que significan el 3,8% y el 5,7% respectivamente del total mundial.

En América, en el mismo periodo, se han declarado 12 casos (10 casos en Perú y 2 casos en Estados Unidos), sin muerter. Los casos registrados en América representan el 0,4% del total mundial.

Europa occidental está exenta de peste desde mediados del siglo XX y en España, los últimos casos se registraron en 1932.

Manifestaciones clínicas

La peste en el hombre se presenta clínicamente bajo tres formas principales: peste bubónica, peste septicémica y peste neumónica.

La peste bubónica es la más frecuente, (90% de los casos) y se manifiesta por un cuadro febril (39-41°C) de aparición brusca, acompañado de escalofríos, cefalea, mialgias, postración y sintomatología digestiva, seguido de una linfadenopatía aguda (bubón) de los ganglios regionales de la zona en la que penetró *Y. pestis*. El periodo de incubación de esta forma es 2 a 6 días y la letalidad de los casos no tratados es del 50-60%.

La peste septicémica se presenta cuando *Y. pestis* invade el sistema circulatorio y se multiplica en él, secundariamente a la forma bubónica o sin adenopatía previa (peste septicémica primaria). El cuadro clínico general es el descrito en la peste bubónica y la letalidad es del 50%

La forma neumónica es la menos frecuente, pero es la más grave de la enfermedad. Puede desarrollarse como complicación secundaria de una forma septicémica, directamente por inhalación de partículas procedentes de personas con neumonía pestosa, o, excepcionalmente, como infección de laboratorio a partir de aerosoles conteniendo *Y. pestis*. El cuadro clínico se caracteriza por grave afectación pulmonar, con fiebre alta, disnea y a menudo, hemoptisis. La incubación de la forma neumó-

nica es de 1-3 días y la evolución es fatal en los pacientes no tratados en las 18 horas que siguen a la aparición de los síntomas respiratorios.

Vacunas contra la peste

Vacunas atenuadas

Existe una vacuna atenuada preparada con la cepa EV76, utilizada especialmente en las colonias francesas y en la antigua Unión Soviética. La vacuna EV76 ha demostrado experimentalmente una elevada acción protectora en el ratón, pero no se ha establecido su efectividad en el hombre en estudios controlados. Por otra parte, su elevada reatogenicidad ha limitado su utilización. En la actualidad, no está disponible comercialmente.

Vacunas inactivadas

En Estados Unidos está autorizada una vacuna inactivada contra la peste preparada anteriormente por Cutter Biologicals y actualmente por Greer Laboratories. Se trata de una vacuna bacteriana de células enteras que contiene $1,8-2,2 \times 10^9$ microorganismos por mL, inactivados por formol y resuspendidos en solución salina al 0,9%. Contiene 0,5% de fenol como preservativo. La vacuna, indicada solamente para adultos, se aplica por vía intramuscular, con una dosis inicial de 1,0 mL, seguida 1-3 meses más tarde por una dosis de 0,2 mL y una tercera dosis de 0,2 mL después de 6 meses. Pueden ser necesarias dosis de refuerzo ulteriores a intervalos de 6 meses.

Otra vacuna inactivada existente es la preparada por Commonwealth Serum Laboratories (CSL) de Australia. Esta vacuna contiene microorganismos enteros inactivados por el calor, a una concentración de 3×10^9 por mL, en solución salina al 0,9%, con fenol al 0,5% como preservativo. La vacuna CSL se administra por vía subcutánea. En adultos, la vacunación inicial se realiza mediante la administración de dos dosis de 0,5 mL con un intervalo de 1-4 semanas. En niños, se administra en forma de tres dosis con los mismos intervalos. En niños de 6 meses a 2 años se administra, por dosis, 0,1 mL, de 3 a 6 años, 0,2 mL y de 7 a 11 años, 0,3 mL.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Aunque *Y. pestis* presenta una variedad de factores de virulencia, se considera que los anticuerpos frente al antígeno capsular F1 son los determinantes de la respuesta protectora inducida por las vacunas antipestosas inactivadas. Existe la evidencia experimental de que el título de anticuerpos anti F1 determinado por hemaglutini-

nación pasiva presenta una buena correlación con la protección frente a la peste en modelos animales. Títulos de 1:128 o superiores son indicativos de protección. Estudios de inmunización pasiva con sueros humanos o de animales inmunizados destinados a determinar el denominado índice de protección del ratón (IPR), utilizado para establecer la potencia de las vacunas, indican también que los títulos señalados van acompañados de acción protectora.

Los datos sobre la producción en humanos de anticuerpos protectores debidos a la vacunación, son limitados. En los estudios publicados se exponen resultados que varían del 55% al 90%, y se observa también que un 8% de vacunados no desarrolla ningún tipo de respuesta detectable a pesar de recibir múltiples dosis.

Ninguna de las vacunas antipestosas existentes ha sido sometida a estudios clínicos controlados. Un estudio retrospectivo del personal militar americano destinado al Vietnam proporciona una cierta evidencia de la efectividad de la vacuna inactivada preparada por Cutter. Durante 1961-71, solamente se diagnosticaron 8 casos de peste entre el personal militar que había sido vacunado (1 caso por 10^6 persona/año de exposición), mientras que en los civiles vietnamitas de las mismas zonas se observaron miles de casos (333 por 10^6 persona/año de exposición).

La efectividad de esta vacuna frente a la forma neumónica es más cuestionable, habiéndose descrito casos de peste neumónica en individuos vacunados. Estas observaciones concuerdan con el hecho de que la protección conferida por la vacuna inactivada al ratón es muy elevada frente a la infección por vía subcutánea, pero no se observa si la infección es por inhalación.

En consecuencia, las personas expuestas a infecciones de laboratorio por vía aérea, o en contacto con enfermos de peste neumónica, deben ser sometidas a quimioprofilaxis, independientemente de su estado vacunal.

Recomendaciones

La vacuna contra la peste está indicada en pediatría solamente de forma excepcional. Por otra parte, la vacuna americana de Greer Laboratories no contempla la indicación pediátrica

Los CDC, en su última revisión (1996), recomiendan que la vacuna de la peste se aplique solamente a personas con un alto riesgo de infección, pertenecientes a los siguientes grupos:

- a) personal de laboratorio que trabaje regularmente con técnicas que comporten contacto con *Y. pestis* viables.
- b) personas (por ejemplo, zoólogos, ecologistas u otras que realicen trabajos de campo) que tengan contacto regular con roedores o sus pulgas en zonas donde la peste es enzoótica o epizootica.

Las personas vacunadas deben seguir las medidas preventivas recomendadas de forma general, puesto que la efectividad de la vacuna no está establecida de forma absoluta. Las personas vacunadas, en caso de alto riesgo de infección deben ser sometidas también a quimioprofilaxis.

La vacunación rutinaria no es necesaria para las personas que viven en regiones en las que la peste es enzoótica. Podría considerarse su aplicación solamente en los casos en los que no sean posibles otras medidas de control. Tampoco está indicada para el personal sanitario de estas zonas, ni para la mayoría de viajeros a países en los que existe peste zoonótica, especialmente si sus itinerarios se limitan a zonas urbanas y residen en hoteles modernos.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

Las dosis y vías de administración de las vacunas inactivadas se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Pauta de aplicación y dosis de las vacunas inactivadas contra la peste

Vacuna	Edad	Dosis (mL)				Vía
		1. ^a	2. ^a	3. ^a	Refuerzo	
Greer	≥ 18 años	1	0,2	0,2	0,2	IM
CSL	6 m - 2 años	0,1	0,1	0,1	0,1	SC
	3 - 6 años	0,2	0,2	0,2	0,2	
	7 - 11 años	0,3	0,3	0,3	0,3	
	≥ 12 años	0,5	0,5	—	0,5	

El título de anticuerpos disminuye en los meses siguientes a la vacunación, por lo que es necesario administrar dosis de refuerzo en forma de 3 dosis con intervalos de 6 meses, según la posología indicada en la **Tabla 1**, a las personas vacunadas que continúen con un elevado riesgo de infección. Si el riesgo de exposición se mantiene, los vacunados deben seguir recibiendo dosis de refuerzo con intervalos de 1 a 2 años.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas debidas a la administración de vacunas inactivadas son generalmente poco importantes. Las más frecuentes son dolor, induración y eritema en el lugar de la inyección, malestar, cefalea y fiebre. Estas reacciones, normalmente, no persisten más de 48 horas.

En menos del 1% de casos se observan reacciones sistémicas más acusadas, en forma de cefaleas intensas, mialgias y artralgias generalizadas, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos y fiebre superior a 38 °C. En un 0,07% de casos se han descrito reacciones de tipo anafiláctico.

Un estudio realizado con la vacuna de Greer Laboratories en personal militar de 18 a 61 años evidenció las reacciones adversas y los porcentajes de las mismas que se exponen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Reacciones locales y sistémicas observadas a las 48 horas de la administración de vacuna antipestosa inactivada

Reacción	% de receptores	
	1.ª dosis (N = 67)	2.ª dosis ⁽¹⁾ (N = 59)
Local		
Dolor	71,6	18,6
Dificultad motora brazo	11,9	1,7
Eritema	4,5	0,0
Calor	3,0	1,7
Edema	1,5	0,0
Sistémica		
Cefalea	19,4	6,8
Náuseas	13,4	3,4
Malestar	10,4	5,1
Vértigos	6,4	0,0
Escalofríos	4,5	3,4
Artralgias	4,5	0,0
Mialgias	4,5	0,0
Anorexia	1,5	0,0
Diarrea	1,5	0,0
Vómitos	1,5	0,0

(1) Administrada a los 30 días de la primera dosis.

Precauciones y contraindicaciones

Las vacunas antipestosas inactivadas están contraindicadas en personas que presenten hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna.

No se conoce el efecto de la vacunación sobre el feto. Las mujeres embarazadas deben, en lo posible, evitar el riesgo de infección por *Y. pestis*, y vacunarse solamente si el beneficio de la vacunación se considera superior al potencial riesgo para el feto.

Los pacientes inmunocomprometidos o sometidos a tratamientos inmunosupresores, pueden no responder a la vacunación. En estos casos es conveniente determi-

nar el título de anticuerpos alcanzado, para considerar la necesidad de la administración de dosis adicionales

Interacciones e incompatibilidades

No se dispone de estudios sobre las interacciones o interferencias que puedan producirse entre las vacunas de la peste y fármacos como antibióticos, antipalúdicos, inmunoglobulinas o vacunas. Se evitará su administración simultánea con otras vacunas reactógenas, como la antitifoidea parenteral, para evitar un aumento de los efectos secundarios.

Actuación en casos especiales

Actuación en brotes

La vacunación antipestosa no está indicada para el control de brotes epidémicos, puesto que son necesarios varios meses para completar la serie primaria de vacunación y desarrollar un nivel adecuado de anticuerpos protectores.

Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis de corta duración (siete días, si se trata de una exposición única) debe ser considerada solamente en casos de alto riesgo de exposición a la infección, como en los casos de contacto directo con enfermos de peste neumónica. Los antimicrobianos recomendados, así como su posología, están indicados en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Quimioprofilaxis frente a la infección por *Y. pestis*

Antimicrobiano	Dosis	Intervalo (horas)	Vía
Tetraciclina			
Adultos	1 - 2 g/día	6 ó 12	Oral
Niños (9 - 17 años)	25 - 50 mg/kg/día	6 ó 12	Oral
Doxiciclina			
Adultos	100 - 200 mg/día	12	Oral
Niños (9 - 17 años)	2 - 4 mg/kg/día	12	Oral
Sulfametoxazol/Trimetoprim			
Adultos	1,6 - 3,2 g ⁽¹⁾ /día	12	Oral
Niños (2 meses - 18 años)	40 mg ⁽¹⁾ /kg/día	12	Oral

(1) Del componente Sulfametoxazol.

Bibliografía

- BERBARI EF, WILSON WR. «Plague». En: WILSON WR, SANDE MA (Eds) *Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases*. New York. Mc Graw-Hill 2001. pp. 635-7.
- BROOKS GF, BUTEL JS, MORSE SA. «*Yersinia pestis* & Plague». En: Jawetz, Melnick & Adelberg *Medical Microbiology*. 22.^a ed. New York. Mc Graw-Hill 2001. pp. 250-1.
- CDC. «Prevention of Plague. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1996; 4(RR-14):1-13.
- CDC Plague. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/htm>
- DENNIS DT, «Plague». En: GUERRANT RL, WALKER DH, WELLER PF. (Eds) *Essentials of Tropical Infectious Diseases*. New York. Churchill Livingstone 2001. pp. 236-4.
- DENNIS DT, GRATZ N, POLAND JD, TIKHOMIROV E. *Plague Manual. Epidemiology, distribution, surveillance and control*. Geneva. World Health Organization. 1999.
- GESTAL J, CORTINA P, DELGADO M. «Vacunas de aplicación no sistemática de uso poco frecuente». En: SALLERAS L (Ed). *Vacunaciones preventivas*. Barcelona. Masson SA. 1998 pp. 491-506.
- PERRY RD, FETHERSTON JD. «*Yersinia pestis* - etiologic agent of Plague». *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 35-66.
- TITBALL RW, ELEY S, WILLIAMSON EP, DENNIS DT. «Plague». En: PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA (Eds). *Vaccines*. Philadelphia. WB Saunders Company 1999. pp. 734-42.
- WHO. «Human plague in 2000 and 2001». *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78:130-36.

Recursos en Internet

- <http://www.who.int/csr/disease/plague/en/>
<http://www.who.int/csr/disease/plague/impact/en/>
http://www.vacunas.net/capitulo5_11.htm
<http://www.hopkins-biodefense.org/pages/agents/agentplague.html>
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/index.htm>
<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2000/wer7542.pdf>

Preguntas

¿Pueden darse casos de peste en España?

El riesgo es prácticamente nulo al no existir esta enzootia en el país. Ante un caso importado, las medidas sanitarias oportunas serían, en principio, suficientes para evitar su difusión.

¿Cual es el papel de la vacunación en el control de la peste en el hombre?

La vacunación, con las vacunas actuales, no se recomienda con esta finalidad. Para el control de la peste son fundamentales las medidas de reconocimiento y tratamiento adecuado de los pacientes y las intervenciones conducentes a eliminar o

reducir las áreas en contacto con la población en las que puedan persistir animales infectados.

¿Existen nuevas vacunas antipestosas en estudio?

Se han preparado vacunas de subunidades que contienen los antígenos F1 y V. Los resultados parecen muy prometedores, al presentar en el modelo animal una eficaz protección tanto frente a la infección por vía subcutánea como por inhalación.

Poliomielitis

*Javier de Arístegui Fernández
Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria*

Microorganismo causal

Los virus de la poliomiélitis son enterovirus, de la familia de los picornavirus. Carecen de envoltura y su genoma contiene RNA. Son resistentes a la inactivación por los disolventes lipídicos, incluido el alcohol. Se inactivan por el formol, el hipoclorito sódico, los rayos ultravioleta y la desecación. Son termolábiles, inactivándose rápidamente a 50°C, pero se mantienen viables durante varios días a temperatura ambiente, durante semanas a 4°C y durante años en congelación.

Existen tres serotipos antigénicos diferentes de poliovirus: tipo 1 (Brunhilde en la VPO y Mahoney en la VPI), tipo 2 (Lansing en la VPO y MEF 1 en la VPI) y tipo 3 (Leon en la VPO y Saukett en la VPI). Los casos de polio parálitica por virus salvaje solían estar causados por el tipo 1, en ocasiones por el tipo 3 y eran muy infrecuentes por el tipo 2.

Los poliovirus se replican sólo en los cultivos celulares de los primates. Se multiplican en el tubo digestivo del ser humano y de varios primates subhumanos, pero su rasgo fundamental es que su inoculación directa al SNC produce lesiones histopatológicas características.

Epidemiología

La primera descripción de una epidemia de poliomiélitis data de 1887 en Estocolmo. A partir de ese momento se hicieron múltiples descripciones de epidemias en todo el mundo, y en 1908 se demostró que se trataba de una enfermedad contagiosa al lograr transmitirla a monos por medio de inoculación intracerebral de un tejido filtrado de SNC obtenido de una persona que había fallecido de poliomiélitis. En 1949 se identificaron los tres serotipos de poliovirus que se conocen.

La infección por virus de la polio sólo ocurre en seres humanos. La vía principal de transmisión es la fecal-oral, aunque también es posible el contagio a través de secreciones respiratorias o por vía transplacentaria. La poliomiелitis tiene una distribución universal. En los países tropicales la enfermedad se presenta en cualquier época del año, mientras que en los países de clima templado ocurre sobre todo en verano y otoño. Los brotes en invierno son poco frecuentes.

Los humanos son el único reservorio conocido de la infección. El máximo riesgo de contagio se produce poco antes y poco después del inicio de las manifestaciones clínicas, fase en la que se encuentra virus en la faringe y se excreta en grandes cantidades en las heces; el virus persiste alrededor de una semana en la faringe tras el comienzo de la enfermedad y se elimina por el intestino durante varias semanas, e incluso meses. El riesgo de infección es máximo entre los contactos domiciliarios.

La enfermedad puede contraerse a cualquier edad, pero los niños suelen ser más susceptibles que los adultos; en condiciones higiénicas deficientes se adquiere a edades más tempranas. Sin embargo, la parálisis es más frecuente cuando la infección afecta a niños mayores o adultos. La tasa de casos fatales es variable; la mayor incidencia se da en pacientes mayores y puede llegar a ser del 5%-10%.

Incidencia mundial

En la era prevacunal la enfermedad estaba distribuida de forma universal y la mayor incidencia de enfermedad ocurría en las zonas templadas y en los países más desarrollados. Actualmente, en los lugares con alto grado de vacunación antipoliomielítica los casos de polio se observan entre los grupos que no han sido inmunizados, en su mayoría preescolares de clases sociales bajas pertenecientes a grupos marginales y personas pertenecientes a familias o grupos que se oponen a la inmunización (se han producido brotes de poliomiелitis en miembros de sectas religiosas de Holanda, Canadá y Estados Unidos).

Desde el empleo generalizado de vacunas de poliovirus vivos (VPO) o inactivados (VPI) se ha logrado una espectacular disminución de la incidencia mundial de la poliomiелitis, de forma que se empieza a vislumbrar la posibilidad de su erradicación en un futuro próximo. En 1988 se declararon más de 350.000 casos de polio a nivel mundial, diez años después el número de casos había descendido a alrededor de 6.000, en 2001 se han declarado 483 casos y 1920 casos en 2002, todo lo cual supone una reducción del 99% de los casos (**Figura 1**) y todo ello gracias a las estrategias de erradicación llevadas a cabo en la última década y que han permitido que desde 1990 la cobertura vacunal con 3 dosis de vacuna VPO, en menores de 12 meses de edad, haya sido superior al 80% de la población mundial infantil. En el año 2000 la cobertura vacunal a nivel mundial ha sido del 82%, sin embargo en la Región Africana la cobertura vacunal es baja (55%) y la mayor parte de los países o áreas en donde la polio es endémica, presentan coberturas vacunales contra la poliomiелitis inferiores al 50% en la población infantil.

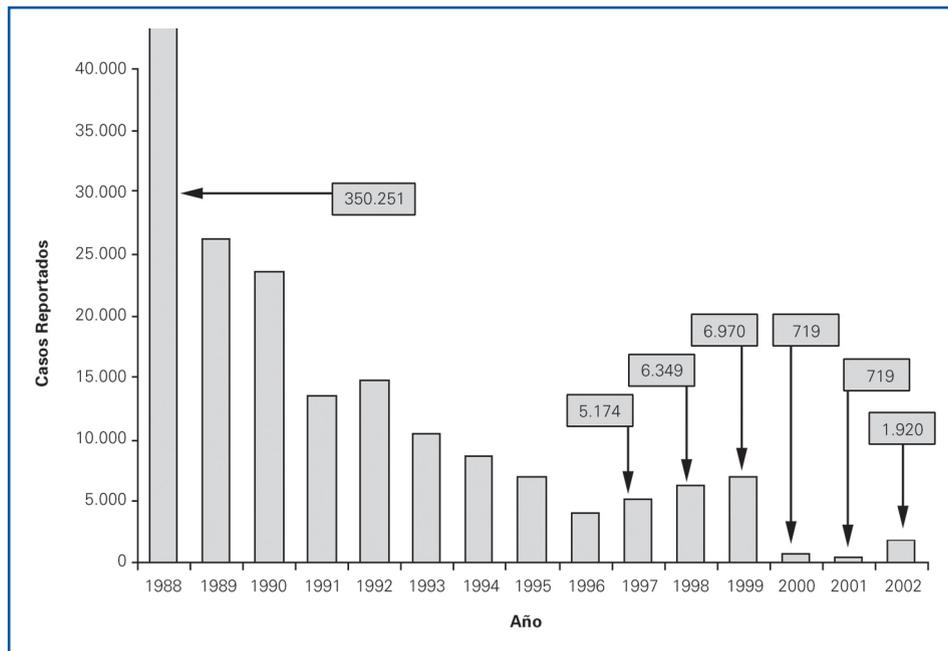


Figura 1. Casos anuales de poliomiélitis en el mundo, 1988-2002 (OMS)

En el momento actual se puede clasificar por países la situación epidemiológica de la poliomiélitis de la siguiente manera:

a) **Países libres de polio.** Se consideran aquellos donde no se ha informado de ningún caso de polio durante un período de más de tres años y donde la investigación clínica, epidemiológica y virológica permite demostrar que el virus salvaje no circula en la comunidad, incluida la investigación del medio ambiente, como es la búsqueda del virus en la red de agua potable y en aguas residuales. Para la certificación de Región libre de polio la OMS considera a nivel mundial seis Regiones (América, Pacífico Occidental, Europa, Mediterráneo Oriental, África y Sudeste Asiático) y establece que deben cumplirse las siguientes condiciones: 1) Al menos 3 años de ausencia de casos de polio salvaje indígena, 2) existencia de un programa eficaz de PFA, 3) capacidad para responder a la aparición de brotes de polio (polio importado, circulación de poliovirus derivados de vacuna oral (cVDPV) y 4) existencia de un programa de contención de poliovirus en los laboratorios.

En la Región de las Américas el último caso de polio parálitica por virus salvaje indígena ocurrió el 23 de agosto de 1991 en el distrito de Junín (Perú) en un niño de dos años de edad llamado Luis Fermín Tenorio. Tres años después, el 7 de octubre de 1994 la OMS declaraba a la Región de las Américas libre de polio.

El último caso de polio autóctono en la Región del Pacífico Occidental, que incluye 37 países y áreas con una población de 1.600 millones de habitantes, aconteció en marzo de 1997 en una niña camboyana de 15 meses de edad, Mum Chanty. El 29 de octubre de 2000 la OMS declaraba a la Región del Pacífico Occidental libre de polio.

La Región Europea de la OMS está dividida en 6 bloques que integran 51 países (Albania, Alemania, Andorra, Armenia, Austria, Azerbaijón, Bielorrusia, Bélgica, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Federación Rusa, Finlandia, Francia, Georgia, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Israel, Kazajstán, Kirgizstán, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Macedonia, Malta, Mónaco, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República de Moldavia, Rumania, San Marino, República Checa, Suiza, Suecia, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Ucrania, Uzbekistán, Yugoslavia) y que engloba 873 millones de personas. En la Región Europea el número de casos de poliomiélitis por virus salvaje autóctono ha ido descendiendo progresivamente en la última década hasta desaparecer. El último brote epidémico registrado ocurrió en Turquía con 26 casos declarados. En noviembre de 1998 se registra el último caso de polio autóctono de la Región que afectó a un niño turco de 33 meses de edad, Melik Minas. El 21 de junio de 2002 la Comisión Regional Europea para la Certificación de la Erradicación de la Poliomiélitis, certificó a la Región Europea de la OMS como región libre de polio tras la ausencia de casos indígenas de polio en los últimos tres años. La región Europea es conjuntamente con la Región de las Américas y la del Pacífico Occidental, la tercera Región en alcanzar el certificado de Región libre de polio.

Por otra parte, los progresos en la erradicación mundial de la poliomiélitis se ponen de manifiesto al considerar el hecho de la eliminación a nivel mundial de la circulación del poliovirus salvaje serotipo 2. El último poliovirus salvaje del serotipo 2 fue aislado en la India en octubre de 1999, desde entonces ningún otro aislamiento de este serotipo 2 salvaje ha sido registrado en el mundo.

b) **Países con poliomiélitis endémica.** Esta situación corresponde a países donde la circulación del virus es permanente, infectando en forma continuada a la comunidad, especialmente a niños en etapas tempranas de la vida. En estos países la enorme mayoría de las mujeres en edad fértil tienen anticuerpos que poseen algún efecto protector para sus hijos en los primeros meses de la vida. Cuando ocurren casos en la comunidad, muchas veces pasan desapercibidos debido a la alta tasa de mortalidad infantil y el deficiente control epidemiológico del programa de PFA. Esta situación de endemia ocurre, en parte, por diversos factores, fundamentalmente debido a las bajas coberturas de vacunación como consecuencia de la escasa implementación de los programas vacunales, así como por factores adicionales como son la insuficiente investigación de parálisis flácida aguda, la disminución de la eficacia esperada de la vacuna VPO (déficit en la cadena de frío, interferencia con otros virus entéricos, altos niveles de anticuerpos y otras causas no del todo definidas). Dentro de este

grupo de países con polio endémica se incluyen en 2003 países de alta transmisión (India, Pakistán y Nigeria) y países con baja transmisión (Afganistán, Egipto, Níger y Somalia). Durante la última década los progresos conseguidos en la erradicación de la polio han sido llamativos; en 1988 había 125 países con polio endémica, en 2001 había 10 países y en 2003 solo 7 países constituyen el reservorio mundial de poliovirus salvaje (Figura 2).

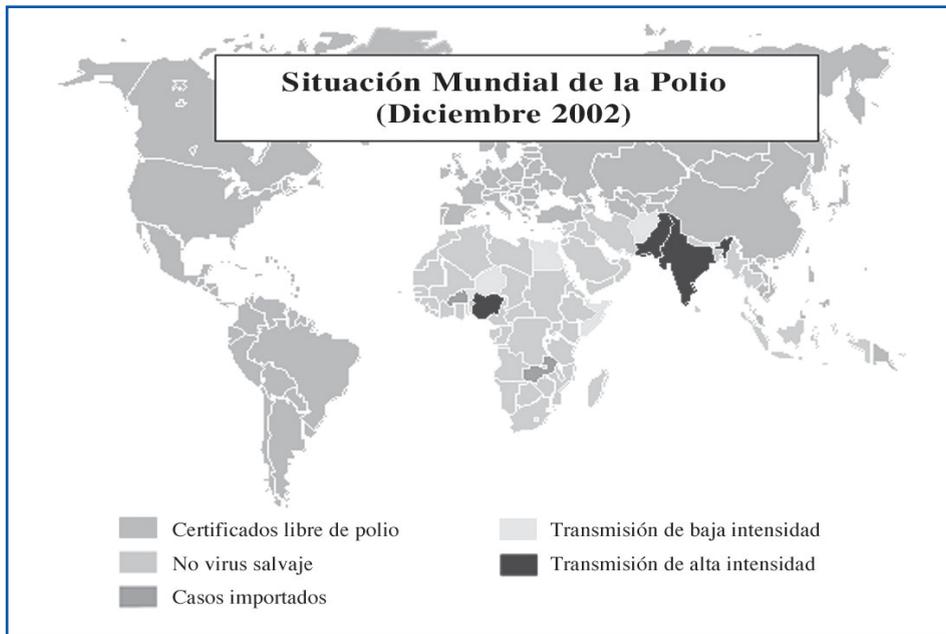


Figura 2. Países en el mundo con polio endémica. Diciembre 2002 (OMS)

c) **Países con poliomiélitis epidémica.** Se engloban aquellos países que estando libres de polio presentan circulación intermitente u ocasional de poliovirus. En ocasiones el poliovirus es salvaje y es reintroducido en el país (hasta entonces libre de polio) por viajeros procedentes de países endémicos de poliomiélitis, dando lugar a los llamados *casos importados de polio* que se definen como la introducción de un tipo de poliovirus salvaje en un área en la que previamente no circulaba. Así, han ocurrido brotes de polio importados en países aparentemente libres del virus salvaje y con altos niveles de cobertura vacunal, pero con bolsas poblacionales no vacunadas por motivos religiosos, como por ejemplo, Holanda, EE.UU. y Canadá. Más recientemente se ha descrito en 1999 en China un caso de polio salvaje importado por serotipo 1 procedente de la India; en el año 2000, 56 casos en Cabo Verde (serotipo 1)

importado de Angola y en el año 2001 tres casos (serotipo 1) importado de la India en Bulgaria, en una comunidad de etnia gitana no vacunada o incompletamente vacunada. Actualmente, cualquier país del mundo puede presentar casos de polio importado. La única medida preventiva eficaz para evitarlo es mantener elevadas coberturas vacunales en la población sin bolsas poblacionales de susceptibles.

En otras ocasiones el brote epidémico se produce por *casos de polio circulante derivado de vacuna (cVDPV)* que se definen como la aparición de casos de polio producidos por poliovirus derivados de la vacuna de polio oral que han sufrido mutaciones de neurovirulencia y que circulan durante largo tiempo entre la comunidad, debido a la baja inmunidad antipolio existente en la población como consecuencia de unas bajas coberturas vacunales. Existen numerosas evidencias de este tipo de brotes epidémicos en los últimos años y entre los que se pueden mencionar; Egipto durante el período 1988-1993 con 32 casos producidos por serotipo 2 derivado de vacuna de polio oral y más recientemente los ocurridos en la República Dominicana y Haití en el año 2000 -2001 con 21 niños afectados (13 Dominicanos y 8 Haitianos) todos incorrectamente vacunados y que desarrollaron una poliomieltis por virus polio serotipo 1 derivado de vacuna (cVDPV), el cual presentaba una diferencia genómica con el serotipo 1 vacunal (cepa Sabin 1) que oscilaba entre el 1,8% al 4,1%; Filipinas en 2001 con la aparición de 3 casos en niños previamente vacunados con 2-3 dosis de VPO y que desarrollaron una poliomieltis por virus polio serotipo 1 derivado de vacuna (cVDPV), el cual presentaba un 3% de diferenciación genómica con el serotipo 1 vacunal (cepa Sabin) y por último en Madagascar en 2001-2002 con la aparición de 5 casos en niños incompletamente vacunados que desarrollaron durante marzo-abril de 2002 poliomieltis parálitica por virus polio serotipo 2 derivado de vacuna (cVDPV), el cual presentaba una marcada diferencia genómica con el serotipo 2 vacunal (cepa Sabin) y recombinación con enterovirus no polio. La única medida preventiva eficaz para evitar la aparición de estos brotes epidémicos es la de mantener elevadas coberturas vacunales contra la polio en toda la población. En el caso de la aparición del brote el control del mismo se realiza mediante campañas masivas de vacunación con VPO en forma de estrategias de DNIs y mopping-up.

Incidencia en España

En 1955 se introdujo en España la vacuna tipo Salk (VPI), pero de una forma reducida por lo que si bien su efecto a nivel individual fue bueno, no se reflejó en un descenso en la incidencia de la enfermedad. En 1963 se llevó a cabo la primera campaña nacional de vacunación dirigida a todos los niños entre los 2 meses y 7 años. La campaña se realizó en dos fases: la primera en noviembre de 1963, en ella se administró una dosis de vacuna monovalente de VPO, serotipo 1 y se alcanzó una cobertura de vacunación del 95%; la segunda fase se inició en abril de 1964, se administró una segunda dosis de VPO trivalente y se alcanzó una cobertura de vacunación del 98,8%. El impacto de la campaña fue inmediato, con un descenso

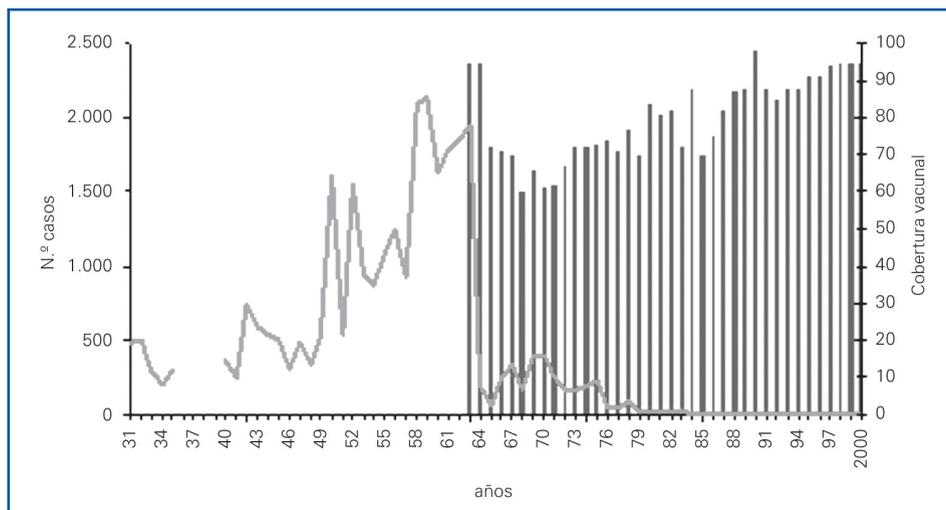
brusco de la incidencia, de 2.132 casos notificados en 1959 a 193 registrados en 1964 y 70 casos en 1965. A partir de 1976 la incidencia de poliomiélitis desciende rápida y progresivamente como consecuencia de las altas coberturas vacunales mantenidas (Tabla 1 y Figura 3).

Tabla 1. Poliomiélitis, España 1971-2003. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1971	249	0,73
1972	157	0,45
1973	159	0,46
1974	187	0,53
1975	222	0,62
1976	41	0,11
1977	39	0,11
1978	82	0,22
1979	17	0,05
1980	14	0,04
1981	14	0,04
1982	15	0,04
1983	25	0,07
1984	1	0,00
1985	3	0,01
1986	2	0,01
1987	9	0,02
1988	3	0,01
1989	2 ⁽¹⁾	0,01
1990	0	0,00
1991	0	0,00
1992	0	0,00
1993	0	0,00
1994	0	0,00
1995	0	0,00
1996	0	0,00
1997	0	0,00
1998	0	0,00
1999	1 ⁽²⁾	0,00
2000	0	0,00
2001	1 ⁽²⁾	0,00
2002	1 ⁽²⁾	0,00
2003	0	0,00

(1) Un caso importado y otro posiblemente asociado a VPO.

(2) Caso de polio asociado a vacuna VPO (PAV).



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología

Figura 3. Poliomielitis. Incidencia y cobertura de vacunación. España, 1931-2000

La incidencia de infección ha ido disminuyendo progresivamente en España hasta desaparecer y el último brote debido a poliovirus salvaje autóctono se registró en Almería, con 11 casos, entre 1987 y 1988 afectando a población gitana no vacunada, constituyendo los últimos casos de poliovirus salvajes autóctonos aislados en España. En 1999 se registró un caso en Murcia de polio (serotipo 3) asociado a la vacuna oral en un niño de cuatro meses tras recibir una primera dosis de VPO. Durante el año 2001 se detectó un caso en Bilbao de polio (serotipo 2) asociado a la segunda dosis de VPO en una niña de 6 meses que posteriormente fue diagnosticada de una inmunodeficiencia primaria combinada grave y finalmente en 2002 en Barcelona un tercer caso de polio asociado a la vacuna oral, en una mujer de 30 años correctamente vacunada, madre de una lactante que recibió la primera dosis de vacuna VPO. Asumiendo las estimaciones realizadas en EE.UU. sobre los casos de poliomielitis asociada a la vacuna VPO, en España podría esperarse en receptores de vacuna un caso cada 3,5 años, para las primeras dosis y un caso cada 17 años en dosis subsiguientes; en el caso de los contactos podría detectarse un caso cada 5,5 años, en primeras dosis, y un caso cada 11 años en dosis siguientes. Si eliminamos el riesgo asociado a la primera dosis, sustituyendo la vacuna VPO por la VPI, podríamos esperar un caso de polio asociada a la vacuna cada 17 años en receptores de vacuna atenuada, y un caso cada 11 años en contactos. Con el perfil seroepidemiológico de la población española y las altas coberturas de vacunación alcanzadas, podemos pensar que esta última estimación está sobrealorada, pudiéndose encontrar la realidad entre estos valores y 0, en el caso de los contactos.

A partir de los años ochenta se alcanzan coberturas del 80%, con tres dosis y en menores de 1 año, que van aumentando de forma progresiva, siendo en los últimos tres años del 95% a nivel nacional (Figura 3).

En 1996 se realizó un estudio seroepidemiológico nacional para conocer el estado inmunitario de la población frente a determinados agentes infecciosos, entre ellos los tres serotipos de poliovirus. Las prevalencias de anticuerpos antipolio son superiores al 94% en todos los grupos de edad y para ambos serotipos, tal y como se observa la **Tabla 2**.

Tabla 2. Población inmune frente a poliovirus. Encuesta Nacional de Seroprevalencia, 1996

	Grupos de edad						
	2-5	6-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-39
muestra	452	466	487	529	558	535	561
poliovirus 1	98,3	99,5	99,5	98,4	95,8	94,5	95,7
IC-95%	96,7-99	98,9-100	98,9-100	97,2-99,6	93,7-97,9	92,3-96,7	93,7-97,7
poliovirus 2	99,6	98,7	99,2	99,2	97,1	97,6	98,2
IC-95%	99,0-100	97,2-100	98,2-100	98,4-100	96,5-98,7	96,9-99,3	97,1-99,3
poliovirus 3	97,5	97,6	94,4	97,3	94,2	94,7	94,7
IC-95%	96,4-99,6	96,8-99,3	91,9-96,8	96,9-98,6	92,2-96,2	92,6-96,7	92,6-96,8

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

En España, en noviembre de 1996 se constituyó un Grupo de Trabajo del Plan de Erradicación de la Poliomiélitis y, se propuso como actividades fundamentales implantar un **sistema de vigilancia de parálisis flácida aguda (PFA)** que se inició a finales del año 1997 y en 1998 quedó implantado en todo el territorio nacional. El sistema de vigilancia de PFA implica la notificación urgente de todo caso sospechoso de parálisis flácida aguda en menores de 15 años, lo que inicia un circuito de investigación epidemiológica urgente, clínica y de laboratorio, que permite clasificar el caso de forma adecuada. Al sistema de vigilancia de PFA se han notificado 47 casos en 1998, 41 en 1999, 48 en 2000 y 51 casos en 2001. En el caso de aislarse un poliovirus el siguiente paso es distinguir entre virus polio salvaje o poliovirus derivado de la vacuna VPO. Para la correcta diferenciación de los poliovirus circulantes es necesario realizar dos métodos simultáneos de diferenciación intratípica (DIT); un método antigénico (ELISA) y un método molecular. Si ambos métodos no coinciden se procede a la secuenciación genómica en base a la cual se clasifican los poliovirus de la siguiente manera: a) si la secuenciación genómica muestra una diferencia del 0-1% con la cepa de polio vacunal, el virus aislado es clasificado como virus vacunal Sabin-like, b) si la diferencia genética con la cepa vacunal es del 1-15% se clasifica como poliovirus derivado de vacuna (VDPV) y c) si la diferencia con la cepa vacunal es > 15% se clasifica como virus salvaje.

Erradicación de la poliomielitis

La poliomielitis es una de las pocas enfermedades que en teoría pueden ser erradicadas debido a que: el virus sólo afecta a los seres humanos y no existe un reservorio animal, existen vacunas altamente eficaces y seguras, la inmunidad es duradera de por vida, no existen portadores crónicos a muy largo plazo, y el virus salvaje sobrevive en el medio ambiente durante un relativo periodo de tiempo. La erradicación de la polio se define como el final de la transmisión de los poliovirus salvajes, lo cual significa que no habrá más casos de poliomielitis paralítica debidos a este tipo de poliovirus. En un sentido más amplio debe entenderse como la ausencia de casos de poliomielitis tanto por poliovirus salvaje como por poliovirus derivados de la vacuna oral.

En 1988 la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó en Ginebra la resolución WHA 41.28, cuyo objetivo específico era la erradicación global de la poliomielitis para el año 2000. Evidentemente, este objetivo no ha podido conseguirse a día de hoy, pero sin duda estamos a las puertas de su próxima consecución en unos pocos años más (2005).

La OMS ha establecido cuatro diferentes **estrategias para alcanzar la erradicación de la polio**:

- 1) *Programas de inmunización rutinaria* consistentes en la vacunación masiva de la población infantil a través de los calendarios vacunales sistemáticos. El objetivo es garantizar que todas las cohortes nuevas que se incorporan a la población sean vacunadas correcta y adecuadamente. Esta estrategia persigue alcanzar altos niveles de inmunización (>95%) mediante la administración de tres dosis de vacuna antipoliomielítica oral (VPO) en los niños menores de 1 año de edad. Esta es la estrategia que se ha seguido en España desde 1963, año en el que se iniciaron los programas de vacunación antipoliomielítica con la VPO y en 2003 el programa vacunal incluye una serie primaria de tres dosis de VPO a los 2-4-6 meses y dosis de recuerdo a los 15-18 meses y a los 6 años.
- 2) *Días Nacionales de Inmunización (DNIs)* consistentes en cortos periodos de tiempo (1-2 días) en los que se vacuna masivamente con VPO a la población infantil, generalmente menor de 5 años, independientemente de su situación vacunal. Generalmente esta estrategia se completa con una segunda tanda de vacunación a las 4-6 semanas de la primera. Las dosis de VPO que se administran en los DNIs son consideradas dosis «extras», las cuales suplementan y no reemplazan las dosis administradas en los calendarios vacunales rutinarios de la infancia de los países en los que se llevan a cabo los DNIs. El objetivo de esta estrategia es vacunar al mayor número posible de niños en un corto periodo de tiempo y en un área geográfica grande (países donde la polio es endémica), interrumpiéndose así la circulación de poliovirus salvaje. Su aplicación es fundamental en países con bajas coberturas de vacunación,

con focos endémicos de poliovirus o que han sido recientemente endémicos. En la Europa Occidental nunca se ha recurrido a esta estrategia, no habiendo sido considerada necesaria por tanto su aplicación en España.

- 3) *Actividades de inmunización de barrido* (mopping-up) que consisten en dos periodos, con un intervalo de 4 a 6 semanas entre ellos, de búsqueda activa «casa por casa» o «puerta a puerta», en zonas y lugares de alto riesgo de infección, procediendo a la vacunación con VPO de la población infantil menor de 5 años, independientemente de su estado vacunal. Son consideradas zonas de alto riesgo aquellas en las que circulan virus polio o han circulado recientemente y en las que las coberturas vacunales son bajas, existe población transeúnte, están densamente pobladas, existen malas condiciones higiénicas y el acceso a los sistemas de salud es deficitario. El objetivo final de esta estrategia es inicialmente interrumpir y a la larga eliminar la circulación del poliovirus en lugares concretos.
- 4) *Sistema de vigilancia de Parálisis Flácida Aguda* (PFA) en los menores de 15 años y cuya finalidad es demostrar la capacidad de detectar y descartar de forma rápida y con criterios de calidad adecuados, la posible existencia de casos de poliomiélitis, tanto por virus salvajes como por virus derivados de la vacuna VPO.

Una vez que la circulación de los poliovirus haya sido interrumpida, los laboratorios serán la única fuente que quede de poliovirus, por lo que es crucial conseguir un manejo seguro y finalmente una máxima contención en los laboratorios de poliovirus y de los materiales potencialmente infecciosos. Para ello la OMS, en 1998 ha propuesto un plan de acción mundial y un programa para el manejo seguro y la contención máxima en el laboratorio de poliovirus salvajes y materiales potencialmente infecciosos. Actualmente en España se está realizando un inventario de laboratorios mediante una encuesta con el fin de determinar la existencia en los mismos de material infeccioso o potencialmente infeccioso por el virus de la polio. La primera fase de este plan consiste en realizar un inventario de los laboratorios que puedan contener este tipo de muestras y dicha fase está siendo desarrollada en la actualidad en todas las Comunidades Autónomas.

Manifestaciones clínicas

La **patogenia** de los poliovirus se conoce muy bien, pues se ha podido investigar en primates infectados experimentalmente con el virus virulento y en el ser humano inoculado con cepas vacunales. El contagio de los enterovirus se produce por ingesta a través de la vía fecal-oral. Los virus se implantan y replican en el epitelio y/o la lámina propia de la faringe pero, sobre todo, en el tejido linfático faríngeo e intestinal, de donde se puede aislar el virus 1-3 días después de su entrada. A continuación, los enterovirus alcanzan por vía linfática los ganglios regionales cervicales y mesentéricos, desde donde pasan a la sangre. Durante esta viremia inicial, escasa y

transitoria, los enterovirus alcanzan las células del sistema mononuclear fagocítico de los ganglios linfáticos, del bazo, del hígado y de la médula ósea. En la inmensa mayoría de los casos, la infección termina aquí tras esta viremia inicial subclínica, pues el sistema inmunológico del organismo acaba con los virus. Sin embargo, en ocasiones, y por motivos desconocidos, los virus sobreviven en las células del sistema mononuclear fagocítico, se multiplican en ellas y originan una segunda viremia, abundante y prolongada, que disemina el virus por todo el organismo y permite que se propague a los tejidos por los que muestra una apetencia especial, como las meninges, el sistema nervioso, el corazón y la piel, en donde produce lesiones anatomopatológicas.

El virus se aísla precozmente de la faringe. El período de aislamiento faríngeo puede prolongarse hasta una semana. Poco después, el virus se multiplica en el intestino, por lo que puede aislarse de las heces. La multiplicación intracelular del virus estimula inmediatamente el sistema del interferón, tras lo cual se producen el interferón alfa, de origen leucocitario, y el gamma, fibroblástico. Alrededor de 3 días después del comienzo de la infección, empieza a manifestarse la respuesta específica de anticuerpos. Las primeras inmunoglobulinas en aparecer son las IgA secretoras que se encuentran en la saliva y en las secreciones del tubo digestivo. Poco después aparece IgM en el suero. Estos dos tipos de inmunoglobulinas fijan el complemento y poseen propiedades neutralizantes. Las IgA se combinan con los virus extracelulares y limitan su difusión, mientras que las IgM forman complejos con los virus, que son eliminados por el sistema mononuclear fagocítico. Los anticuerpos IgM, fijadores del complemento, alcanzan su máximo nivel hacia la tercera o cuarta semana, y después descienden. Mientras tanto, alrededor de la segunda semana del comienzo de la infección vírica, hacen su aparición las IgG, que son anticuerpos neutralizantes y que otorgan al huésped inmunidad permanente específica de tipo.

La poliomielitis es una enfermedad aguda con un amplio abanico de presentaciones clínicas: infección asintomática, enfermedad febril inespecífica, meningitis aséptica y enfermedad paralítica, la cual puede llegar a ser mortal.

El periodo de incubación dura, por término medio 9 días. En la mayoría de los casos la enfermedad paralítica es precedida por un período catarral de las mucosas (faringitis, rinitis y gastroenteritis) y, tras unos pocos días sin fiebre, aparece el síndrome genuino. La gravedad de la enfermedad es muy variable, pudiendo adoptar las siguientes formas clínicas:

Infección inaparente. El 95% de las infecciones por poliovirus son inaparentes y se diagnostican sólo por el aislamiento fecal del virus o por la elevación del título de anticuerpos.

Poliomielitis abortiva. Corresponde a la primera onda febril de la enfermedad y aparece en el 4-8% de las infecciones. Se caracteriza, además de la fiebre, por cefalea, dolor de garganta, anorexia, náuseas y dolores musculares. La duración de la

enfermedad es muy breve, de 1-2 días, e indistinguible de multitud de infecciones víricas.

Poliomielitis no paralítica o meningitis poliomiéltica. Aparece en el 1% de los infectados. Después de la primera onda febril, hay otra segunda onda tras una pausa apirética de 4 o 5 días, acompañada de un síndrome meníngeo típico. Se trata de una meningitis linfocitaria idéntica a la que producen muchos otros virus. El pronóstico es favorable y el paciente suele curarse en pocos días.

Poliomielitis paralítica. Como se ha indicado, el período inicial preparalítico es seguido, o no, por el período paralítico. Sólo un pequeño número, que varía según las epidemias, llega a la fase paralítica. Las parálisis aparecen 1-5 días después de la enfermedad febril inicial, rara vez más tarde. Las paresias, que siempre tienen carácter neuroperiférico y son, por tanto, parálisis flácidas, pueden localizarse en la musculatura toracoabdominal y de las extremidades dependientes de la médula (*formas espinales*) o del bulbo o pares craneales (*formas bulbares*), con encefalitis o sin ella. Las parálisis suelen interesar, al principio, varias extremidades. Con menor frecuencia se producen parálisis en los músculos del tronco. Cuando se compromete la musculatura del dorso, la respiración costal se anula, por lo que pone en peligro la vida. Lo mismo ocurre cuando es invadido el diafragma. Al principio también se observa con frecuencia dificultad en la evacuación de la vejiga y del recto, en parte por afectación poliomiéltica de la médula lumbosacra y, en parte, por la debilidad de los músculos y la prensa abdominales. Las *formas bulbares* o *encefalíticas* son gravísimas (90% de letalidad). Las parálisis espinales de las extremidades suelen mostrar cierta predilección por los grupos musculares proximales, que en general se afectan antes y con mayor intensidad.

La letalidad difiere mucho según las epidemias y aumenta con la edad. Por término medio era, aproximadamente, del 10%, habiéndose reducido al 2% gracias a la terapia más activa sobre la respiración (traqueotomías, ventilación y respiradores artificiales). Algunos pacientes sufren, 20 o 30 años después, una debilidad muscular progresiva, por afectación de las neuronas motoras supervivientes, denominada *atrofia muscular postpolineuritis*.

El **diagnóstico** se establece mediante el aislamiento y la identificación del agente etiológico o por la demostración de los anticuerpos específicos y las modificaciones experimentadas en sus títulos. Para el aislamiento del virus suelen utilizarse las heces y, en menos ocasiones, líquidos de lavado faríngeo o la sangre. El método de elección es el aislamiento en cultivos de tejidos, utilizándose cultivos de células de riñón de mono o de tejido embrionario humano. Los métodos serológicos obligan al estudio de dos muestras de suero, una obtenida lo más precozmente posible, y la otra correspondiente a 10-15 días más tarde. Las técnicas de PCR presentan una muy buena especificidad y sensibilidad, permitiendo además la diferenciación entre virus polio salvaje y virus polio vacunal.

En el tratamiento no se dispone de terapéutica etiológica.

Vacunas contra la poliomielitis

En la **Tabla 3** se exponen los preparados vacunales orales y parenterales contra la poliomielitis comercializados en el mercado español, indicando sus características con respecto a la composición, la presentación y la dosis y la conservación. En la **Tabla 4** se exponen las principales diferencias entre ambos tipos de vacunas y en la **Tabla 5** se señalan las ventajas e inconvenientes de ambos tipos de vacunas.

Tabla 3. Vacunas contra la poliomielitis disponibles en España

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
<i>Orales (VPO)</i> Polio Sabin oral® (GlaxoSmithKline)	<ul style="list-style-type: none"> Virus atenuados tipo 1 10^{6.0} U DTIC₅₀ (1) tipo 2 10^{5.0} U DTIC₅₀ tipo 3 10^{5.5} U DTIC₅₀ neomicina < 1 mcg (multidosis) sacarosa 336,6 mg (monodosis) 	Líquida 1 dosis oral (1 mL) líquida 5, 10 y 50 dosis orales (III gotas)	+2/+8° C o en congelador a -20° C no congelar-descongelar más de 10 veces preservar de la luz
Vacuna antipoliomielítica oral® Alcalá Farma Trivalente (Alcalá Farma)	<ul style="list-style-type: none"> Virus atenuados tipo 1 10^{6.0} U DTIC₅₀ tipo 2 10^{5.0} U DTIC₅₀ tipo 3 10^{5.5} U DTIC₅₀ polimixina B 50 UI (monodosis) o < 6 UI (multidosis) neomicina < 1 mcg sacarosa 540 mg (monodosis) 	Líquida 1 dosis oral (0,5 mL) líquida 10 dosis orales (II gotas)	+2/+8° C o en congelador a -20° C no congelar-descongelar más de 10 veces preservar de la luz
<i>Parenterales (VPI)</i> VPI sola Vacuna poliomielítica Berna inyectable® (Berna)	<ul style="list-style-type: none"> Virus inactivados tipo 1 40 U D-a (2) tipo 2 8 U D-a tipo 3 32 U D-a estreptomina < 1 mcg neomicina < 100 mcg polimixina 	Líquida 1 dosis SC/IM (1 mL)	+2/+8° C no congelar preservar de la luz
<i>VPI en combinación</i> Infanrix-IPV + Hib® (GlaxoSmithKline)	<ul style="list-style-type: none"> Poliovirus inactivados tipo 1 40 U D-a (2) tipo 2 8 U D-a tipo 3 32 U D-a estreptomina < 1 mcg neomicina < 100 mcg polimixina Toxide diftérico >30 UI Toxide tetánico >40 UI TP 25 mcg FHA 25 mcg PRN 8 mcg PRP-T 10 mcg hidróxido de aluminio 2-fexoxietanol cloruro sódico lactosa 	Líquida (DTPa-IPV) + liofilizada (Hib) IM (0,5 mL)	+2/+8° C no congelar preservar de la luz

Tabla 3 (continuación)

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
Pentavac® (Aventis Pasteur MSD)	<ul style="list-style-type: none"> • Poliovirus inactivados tipo 1 40 U D-a (2) tipo 2 8 U D-a (2) tipo 3 32 U D-a (2) • Toxoide diftérico >30 UI • Toxoide tetánico >40 UI • TP 25 mcg • FHA 25 mcg • PRP-T (3) 10 mcg • hidróxido de aluminio • formaldehído • 2-fenoxietanol • trometamol • sacarosa • medio 199 (4) 	Liofilizada IM (0,5 mL)	+2/+8° C no congelar
Hexavac® (Aventis Pasteur MSD)	<ul style="list-style-type: none"> • Poliovirus inactivados tipo 1 40 U D-a (2) tipo 2 8 U D-a (2) tipo 3 32 U D-a (2) • Toxoide diftérico >20 UI • Toxoide tetánico >40 UI • TP (3) 25 mcg • FHA (4) 25 mcg • HBsAg 5 mcg PRP-T (3) 12 mcg • hidróxido de aluminio 0,3 mg • trometamol • sacarosa • medio 199 (4), tampón de fosfato disódico, fosfato monopotásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico y agua para inyectable csp 0,5 mL. 	Solución líquida. IM (0,5 mL)	+2/+8° C no congelar
Infanrix Hexa® (GlaxoSmithKline)	<ul style="list-style-type: none"> • Poliovirus inactivados tipo 1 40 U D-a (2) tipo 2 8 U D-a (2) tipo 3 32 U D-a (2) • estreptomina < 1 mcg • neomicina < 100 mcg • polimixina • Toxoide diftérico > 30 UI • Toxoide tetánico > 40 UI • TP (3) 25 mcg HBsAg 10 mcg • FHA (4) 25 mcg • PRN 8 mcg • PRP-T 10 mcg • hidróxido de aluminio fosfato de aluminio medio 199 (4) • 2-fenoxietanol • cloruro sódico • lactosa agua para inyectable 	Líquida (DPTa-IPV-HB) + liofilizada (Hib) IM (0,5 mL)	+2/+8° C no congelar preservar de la luz

(1) U DTIC₅₀: dosis infecciosa en cultivo de tejidos.

(2) U D-a: unidades D-antigénicas.

(3) PRP-T: polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína de toxoide tetánico.

(4) Medio 199: mezcla de aminoácidos, sales minerales, vitaminas y otras sustancias diluidas en agua para inyección.

Tabla 4. Características diferenciales de las vacunas contra la poliomielitis

Características	VPO	VPI
Tipo de virus	Vivo atenuado	Inactivado
Vía administración	Oral	Inyectable
Inmunidad humoral	Elevada	Elevada
Inmunidad de mucosas	Elevada	Moderada/baja
Inmunidad colectiva	Sí (intensa)	Sí (discreta)
Complicaciones locales	No	2 - 3%
Transmisión virus vacunal	Posible	No
Parálisis flácida asociada a vacuna (PAV)	Primera dosis:1/400.000-750.000 Dosis sucesivas:1/5-12 millones	No
Coste	Bajo	Moderado/alto

Tabla 5. Ventajas y desventajas de la vacuna inactivada (VPI) y de la vacuna de virus vivos atenuados (VPO)

Ventajas	
Vacuna de virus inactivados (VPI) (Salk)	Vacuna de virus atenuados (VPO) (Sabin)
<p>Confiere inmunidad faríngea y humoral</p> <p>La ausencia de virus vivos excluye cualquier mutación o reversión al tipo salvaje.</p> <p>Seguridad.</p> <p>Puede administrarse combinadamente con las vacunas DPT/DTPa, Hib y hepatitis B en forma de vacunas combinadas pentavalentes o hexavalentes.</p> <p>Puede ser utilizada en niños con inmunosupresión y en sus contactos, así como en adultos susceptibles por ser una vacuna de virus muertos.</p> <p>Es apropiado su uso en áreas tropicales donde a veces hay fallos en la respuesta inmune al serotipo 3 de la vacuna VPO.</p> <p>Es estable a variaciones de temperatura</p>	<p>Confiere inmunidad humoral, faríngea e intestinal, al igual que la infección natural.</p> <p>Es la vacuna de elección para controlar brotes y epidemias de poliomielitis por inducir una rápida respuesta local y general, que dificulta y bloquea la transmisión del virus en la comunidad.</p> <p>Grandes ventajas operativas en cuanto a costos (es barata), recursos humanos y vía de administración (oral), especialmente en países en vías de desarrollo.</p> <p>Genera anticuerpos protectores tras la 1.^a dosis</p>

Tabla 5 (continuación)

Desventajas	
Vacuna de virus inactivados (VPI) (Salk)	Vacuna de virus atenuados (VPO) (Sabin)
<p>La vía de administración es una dificultad desde el punto de vista operativo, aunque el hecho de que pueda administrarse en forma de vacuna combinada con las vacunas DPT/DTPa, Hib y hepatitis B minimiza esta desventaja.</p> <p>No induce respuesta local intestinal, lo que no impide la colonización de cepas salvajes de poliovirus.</p> <p>Es de costo más elevado</p>	<p>Por ser de virus vivos puede sufrir mutaciones con reversión al estado salvaje, provocando formas de polio paralíticas (PAV) en vacunados y en contactos susceptibles.</p> <p>En los sujetos vacunados de climas tropicales la vacuna presenta una deficiente respuesta inmune para el serotipo 3.</p> <p>Contraindicada en inmunodeficientes y sus contactos familiares por el riesgo de PAV.</p> <p>En inmunodeficientes vacunados con VPO la excreción fecal de poliovirus vacunales es muy prolongada en el tiempo lo que determina mutaciones que confieren patogenicidad y constituyen una fuente de infección.</p> <p>En poblaciones no vacunadas o incompletamente vacunadas los poliovirus vacunales pueden circular durante prolongados periodos de tiempo adquiriendo mutaciones de patogenicidad con el riesgo de brotes epidémicos por poliovirus cVDPV.</p> <p>Prolongada supervivencia de los poliovirus vacunales en aguas residuales y ríos.</p> <p>Es termosensible</p>

Vacuna de la poliomielitis oral (VPO) (llamada tradicionalmente vacuna Sabin)

La vacuna antipoliomielítica oral (VPO) descubierta por Albert Sabin en 1961 es una vacuna de virus vivos atenuados que combina los tres tipos de poliovirus (serotipos 1, 2 y 3) causantes de la patología. Esta vacuna se desarrolla mediante múltiples pases del virus polio en cultivo de células diploides humanas, atenuándolas y transformándolas en inmunogénicas sin capacidad de neurovirulencia. Los serotipos 1 y 2 de la vacuna son genéticamente estables, aunque en ocasiones se observa un ligero incremento en la neurovirulencia por pases sucesivos en cultivo de células diploides humanas. En cambio, el serotipo 3 es mucho menos estable y en algunas ocasiones revierte al estado salvaje, dando lugar en casos excepcionales a formas paralíticas en vacunados o en contactos susceptibles, constituyendo la *poliomielitis asociada a la vacuna* (PAV).

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La serie completa de tres dosis de vacuna induce una inmunidad prolongada frente a los tres poliovirus en prácticamente el 100% de vacunados; los estudios de seroprevalencia realizados en España indican que la mayor parte de la población menor de 40 años tiene anticuerpos frente a los tres poliovirus (**Tabla 2**). De hecho, la mayoría de las personas están ya protegidos tras la primera dosis. La efectividad ha quedado demostrada por la espectacular disminución de casos en todos los países en que se utiliza esta vacuna.

La vacuna VPO produce tanto inmunidad humoral (sistémica) como inmunidad a nivel de las mucosas faríngea e intestinal (inmunidad local), que impide la reinfección con poliovirus, lo que interrumpe eficazmente la transmisión de los poliovirus en la comunidad. Diversos estudios demuestran que se requieren por lo menos tres dosis de vacuna antipoliomielítica para lograr una seroconversión del 95% de los vacunados en los países industrializados. Sin embargo, en algunos países en vías de desarrollo con clima tropical la respuesta inmunogénica es menor, especialmente para el serotipo 3 vacunal.

La mejor muestra de la efectividad de la vacuna es la obtención de la certificación de regiones libres de poliomiélitis en las áreas en que se ha utilizado exclusivamente esta vacuna VPO.

Recomendaciones

La vacuna VPO esta recomendada en los niños sanos para la inmunización activa universal contra la poliomiélitis (serotipos 1, 2 y 3) a partir de los 2 meses de edad.

En los mayores de 18 años sólo está indicada la vacuna VPO si se encuentran en una situación de riesgo inminente (en las 4 semanas siguientes) de exposición a poliovirus y no están inmunizados; también se puede administrar a adultos que ya han recibido alguna dosis de vacuna oral o inyectable.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

El inicio de la administración de la vacuna se debe hacer lo antes posible a partir de los 2 meses de edad. Se administra una serie primaria de tres dosis separadas entre sí 4 a 8 semanas, y a los 15-18 meses y a los 3-6 años se dan sendas dosis suplementarias.

Se administra por vía oral y la cantidad de vacuna a administrar depende del preparado farmacéutico: 0,5 mL o 1 mL (unidosis), o II gotas o III gotas (envases multidosis), por vía oral (**Figura 4**). En la **Tabla 6** de resumen los procedimientos de administración de las vacunas antipoliomielíticas.

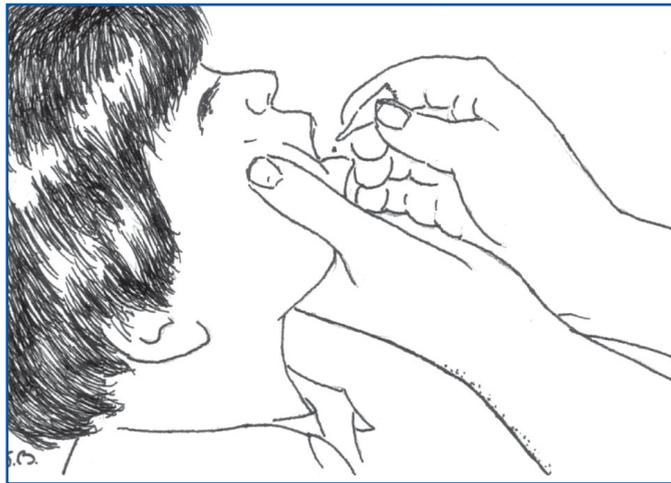


Figura 4. Técnica de administración de la vacuna antipoliomielítica oral (VPO)

Tabla 6. Procedimientos de la administración de la vacuna VPO / VPI

Vacuna VPO / VPI	Recomendaciones	Tener en cuenta
Edad de administración	1. ^a dosis: 2 meses 2. ^a dosis: 4 meses 3. ^a dosis: 6 meses 4. ^a dosis: 18 meses	Intervalo mínimo entre las dosis de primovacunación: 4 semanas La VPI puede administrarse sola o combinada con otros antígenos vacunales
Volumen de dosis a administrar	Para la VPO: 0,5 mL / 1 mL en viales monodosis. Para la VPI: 0,5 mL por dosis	Los volúmenes dependen de fabricantes
Número de dosis	4	—
Modo y lugar de administración	Para la VPO: Vía oral por boca Para la VPI: Intramuscular. Músculo del vasto externo del muslo en el niño < 18-36 meses. Deltoides en el niño > 18-36 meses	Si la toma de la vacuna VPO se vomita en los 15 minutos siguientes a la toma, repetir la dosis Para la VPI la administración subcutánea o intramuscular superficial incrementa la reactogenicidad. Nunca vía intravenosa. No administrar en glúteos

Los niños que no se han vacunado durante el primer año de vida deben recibir dos dosis separadas por un intervalo aproximado de 4-8 semanas y una tercera dosis 6-12 meses después.

Los niños parcialmente inmunizados han de recibir las dosis necesarias para completar la serie imprescindible de tres dosis. Un programa vacunal interrumpido no se debe reiniciar sino simplemente continuarlo.

Reacciones adversas

De forma excepcional la vacuna puede dar lugar a poliomiелitis parálitica en un niño sano o en sus contactos. La aparición de una poliomiелitis asociada a la vacuna (PAV) suele estar ocasionada por mutaciones del poliovirus vacunal tipo 2 o el tipo 3, y raramente por el tipo 1. Estas mutaciones de los virus vacunales aparecen de forma precoz y no pueden predecirse y se producen durante la replicación del agente vacunal en el tracto digestivo, específicamente en los folículos linfoides. La PAV se define como todo caso de parálisis flácida aguda (PFA) en un receptor de la vacuna VPO, que se inicia 4-30 días después de la vacunación administrada y que presenta secuelas neurológicas compatibles con poliomiелitis 60 días después del comienzo de la parálisis y en el que se aísla en las deposiciones el virus vacunal de la polio.

El riesgo estimado de PAV es de un caso por 2,4 millones de dosis vacunales administradas; la primera dosis vacunal es la que comporta el mayor riesgo, cifrado en una media de un caso por cada 750.000 primeras dosis, mientras que las dosis vacunales siguientes suponen un riesgo teórico de un caso por cada 5,1 millones de dosis administradas. Aproximadamente dos tercios de los casos ocurren en contactos de vacunados, sobre todo adultos, mientras que el resto de afectados son niños receptores de la vacuna. Una pequeña proporción de pacientes que contraen poliomiелitis parálitica a partir del virus de la vacuna son inmunodeficientes (22%), pero la mayor parte no tienen ningún problema inmunitario aparente ni otras alteraciones que puedan aumentar su susceptibilidad a la infección. Los niños inmunodeficientes tienen un riesgo de 3.200 a 6.800 veces más alto que los inmunocompetentes. El desarrollo de la poliomiелitis asociada a la vacuna oral se relaciona con la pérdida del fenotipo atenuado y la conversión en neurovirulento de alguno de los poliovirus contenidos en la vacuna de polio oral, debido a mutaciones específicas o a recombinaciones entre los poliovirus contenidos en la vacuna.

En el sujeto inmunocompetente el poliovirus vacunal es excretado por heces durante varias semanas y hasta un máximo de 2 meses, pero sin embargo en los sujetos inmunodeprimidos, a los que inadvertidamente se les ha administrado la vacuna VPO, la excreción fecal de poliovirus vacunales puede prolongarse durante años, con el agravante adicional de que los poliovirus durante su replicación intestinal van sufriendo con el paso del tiempo mutaciones genómicas con reversión a la neurovirulencia, con el riesgo potencial de acarrear en la comunidad brotes de **poliomiелitis parálitica por poliovirus derivados de paciente inmunodeprimido (iVDPV)**. El he-

cho que el virus de la vacuna oral sea excretado por las heces es considerado como un efecto secundario de los beneficios de la vacuna polio oral, dado que podría inmunizar a los contactos no vacunados, lo que contribuye a que la cobertura de inmunización sea mucho mayor del número que realmente se vacuna, sin embargo su excreción y prolongada permanencia en el medio ambiente (aguas residuales, ríos, etcétera) determina que el control en la erradicación de la poliomiélitis sea difícilmente alcanzable mientras se mantenga el uso masivo y continuado de la vacuna VPO y se mantengan bolsas de susceptibles en la comunidad.

Ocasionalmente la vacunación se ha relacionado con diarrea, erupción cutánea o fiebre, así como con el desarrollo de un síndrome de Guillain-Barré.

Precauciones y contraindicaciones

- Niños con alteraciones inmunitarias significativas debido a inmunodeficiencias congénitas (tanto humorales como celulares) o adquiridas (infección por HIV, neoplasia maligna o tratamiento inmunosupresor).
- Niños que viven en contacto con personas afectas de ciertas alteraciones del sistema inmune, debido al riesgo de diseminación fecal-oral del virus vacunal.
- Los niños nacidos en una familia con antecedentes de inmunodeficiencia congénita o que pueden estar infectados por el HIV no deben recibir la VPO hasta que se haya descartado en ellos y otros familiares la existencia de alteraciones inmunitarias.
- Aunque no hay pruebas de que ocasione efectos adversos en el feto, conviene evitar la vacunación de mujeres embarazadas por razones de riesgo teórico, a no ser que se precise una protección inmune inmediata frente a la poliomiélitis.
- En niños con enfermedad febril aguda, vómitos o diarrea se pospondrá la vacunación hasta que se haya resuelto el proceso.
- En lactantes que permanecen ingresados en una unidad hospitalaria, se debe retrasar la administración de VPO hasta que sean dados de alta o bien ser vacunados a la edad cronológica correspondiente con VPI.

Interacciones y compatibilidades

No se conocen

Vacuna de la poliomiélitis inactivada (VPI) (llamada tradicionalmente vacuna Salk)

La vacuna antipoliomielítica inyectable (VPI) descubierta por Jonas Salk en 1954 es una vacuna de virus vivos atenuados mediante formaldehído. La VPI está constituida también por una mezcla de los tres serotipos (1, 2, 3) que se administra por vía subcutánea o intramuscular.

La VPI clásica se desarrollaba en cultivo de células de riñón de mono (vacuna tipo Salk) y se requerían cuatro dosis para completar la inmunización primaria. Con la utilización masiva de esta vacuna en 1954-55 tuvo lugar el denominado «Incidente Cutter» en el que se produjo la aparición de enfermedad parálitica en vacunados, demostrándose que en la mayoría de los casos estaba involucrada la vacuna fabricada por el laboratorio Cutter. Investigaciones efectuadas con ese preparado demostraron la presencia, en algunos lotes, de virus vivos residuales. El «Incidente» se saldó con 260 casos de poliomielitis.

Desde 1982 hasta nuestros días se elabora una VPI de potencia aumentada, producida en cultivo de células VERO o diploides humanas MRC-5, con más contenido de antígeno y mayor inmunogenicidad. Utilizan la cepa Mahoney (Salk tipo 1), la MEF1 (Salk tipo 2) y la Saukett (Salk tipo 3) inactivadas con formaldehído

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La VPI produce una elevada inmunogenicidad inmune sérica. Con tres dosis administradas, las tasas de seroconversión frente a los tres serotipos de poliovirus son del 100% y duraderas en el tiempo. La administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de la vida provoca la aparición de una marcada respuesta anamnésica. La vacuna VPI también induce inmunidad local, aunque en menor medida que la VPO, ya que condiciona la producción de IgA secretora que permite evitar o disminuir la infección faríngea viral. En comunidades con elevadas tasas de cobertura vacunal se ha demostrado que la VPI es capaz de originar inmunidad de grupo.

Recomendaciones

La vacuna de virus inactivados VPI estará indicada en España (2004) en un futuro próximo para la inmunización sistemática de todos los niños en sustitución de la vacuna VPO. De momento, tiene una indicación absoluta en aquellos niños que presentan alguna contraindicación para recibir la VPO, fundamentalmente por presentar una deficiencia inmunitaria (congénita o adquirida) o estar en contacto con personas afectas de tales alteraciones. En la **Tabla 7** se señalan las indicaciones absolutas de la vacuna VPI.

La vacuna VPI está indicada en la inmunización activa de las personas susceptibles. A partir de 2004 con un esquema exclusivo de vacunación antipoliomielítica con VPI las indicaciones de la vacuna oral quedarían circunscritas a su utilización en campañas masivas de vacunación en caso de una epidemia de poliomielitis parálitica. Se recomienda la utilización de la vacuna VPO en epidemias por: a) mayor seroconversión tras una dosis respecto de VPI, b) mayor inmunidad intestinal que limita la replicación del virus salvaje, y c) transmisión a contactos. Otra indicación excepcional de la VPO sería la inmunización, con una dosis, de niños no vacunados que vayan a viajar a zonas endemo-epidémicas en menos de 4 semanas por su mayor inmunogenicidad tras la recepción de una dosis. Se puede completar con VPI si se inició la pauta vacunal con VPO.

Tabla 7. Indicaciones absolutas de la VPI

- Personas con determinadas deficiencias inmunitarias que no estén adecuadamente vacunadas.
- Inmunodeficiencias con deficiencia de formación de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias combinadas (humorales y celulares).
- Infección por HIV (sintomática o asintomática).
- Leucemia, linfoma, neoplasia maligna diseminada.
- Inmunosupresión por quimioterapia o radioterapia.
- Trasplante de órganos.
- Contactos domiciliarios y sanitarios de personas con las alteraciones inmunitarias descritas en los apartados anteriores.
- Adultos (mayores de 18 años).

Calendario vacunal, posología y vía de administración

La pauta vacunal con la vacuna VPI es similar a la que se efectúa con la vacuna oral. En 2004 se introduce en los calendarios de vacunación infantiles en España la vacuna VPI en sustitución de la VPO, recomendándose un esquema de 3 dosis en el primer año de vida (serie primaria) con una dosis de recuerdo en el segundo año.

En personas adultas (18 años o más) se administran dos dosis separadas por un intervalo de 4-8 semanas y una tercera dosis de refuerzo a los 6-12 meses de la segunda. En el caso de niños o adultos que viajen a una zona endémica, la pauta vacunal se indica en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Vacuna antipoliomielítica en niños o adultos viajeros a zonas endémicas

Niños		Adultos		
No vacunados	Previamente vacunados	No vacunados	Sin documentación	Previamente vacunados
Precisan al menos 3 de las 4 dosis del calendario ¹	Ninguna si llevan las cuatro dosis del calendario vacunal	Una serie primaria de tres dosis	1 dosis de recuerdo ²	1 dosis de recuerdo

¹ Los niños no vacunados > 2 años, recibirán 3 dosis en régimen: 0, 6-8 semanas, 6-12 tras la segunda. Los padres de recién nacidos o niños menores de 2 años pueden recibir una pauta acelerada: 3 dosis con 4-6 semanas de intervalo entre ellas. Aquellos que hayan recibido una serie parcial, la completarán hasta recibir cuatro dosis.

² A aquellos que vayan a estar en situación de muy alto riesgo y que no tengan historia de vacunación, se les practicará serología y recibirán una serie primaria de 3 dosis si son seronegativos para uno o más serotipos.

³ Para los adultos que vayan a viajar a áreas donde se sigue vacunando con VPO y vayan a mantener contacto extenso con niños. También se recomienda una dosis para aquellos que vayan a viajar a una zona epidémica o endémica o a zonas donde recientemente se han declarado brotes de poliomieltis parálitica asociada a la vacuna.

Fuente: Canada Commun Dis Rep 2003;29 (ACS-10): 1-8.

Reacciones adversas

Sus efectos adversos son mínimos y de carácter local. Debido a la existencia de pequeñas cantidades de estreptomocina, polimixina B y neomicina, los pacientes alérgicos a esos antibióticos podrían tener reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Interacciones y compatibilidades

La inmunogenicidad no se altera cuando se combina con vacunas con DTPa/e Hib, ni con DTPa/e, Hib y HB, en forma de vacunas penta o hexavalentes. Se puede administrar simultáneamente con vacuna antimeningocócica conjugada y con vacuna antineumocócica conjugada.

Vacunas combinadas contra la poliomielitis

No existen vacunas combinadas con VPO.

Existen preparados farmacéuticos disponibles en España que asocian en forma de vacuna combinada **pentavalente** la vacuna VPI con las vacunas DTPa y Hib (Pentavac[®], de Aventis Pasteur MSD, Infanrix-IPV-Hib[®] de GlaxoSmithKline) y con la adición de la vacuna contra la hepatitis B en forma de vacuna combinada **hexavalente** (Infanrix-Hexa[®], de GlaxoSmithKline, Hexavac[®] de Aventis Pasteur MSD), (Tabla 3).

Actuación en situaciones especiales

Situaciones de riesgo

Si se producen dos o más casos de poliomielitis ocasionada por el virus salvaje con relación entre sí (en el tiempo y el lugar) se deben emprender inmediatamente un programa adecuado de vacunación en masa de la población con vacuna VPO, para evitar la diseminación. Asimismo, en las personas susceptibles se evitarán las intervenciones quirúrgicas electivas y los tratamientos por vía parenteral (inmunizaciones, antibióticos, etcétera) hasta que haya terminado la epidemia.

Vacunación de contactos

La vacunación de los contactos es poco útil para el control inmediato, ya que habitualmente las personas susceptibles se han infectado cuando se diagnostica el primer caso.

Inmunoprofilaxis pasiva

No disponible

Quimioprofilaxis

No disponible

Otras consideraciones prácticas

Parálisis asociada a la vacuna (PAV)

La vacuna oral de virus vivos atenuados induce una rápida respuesta inmunitaria protectora tanto local (orofaríngea y mucosa intestinal) como sistémica, y da lugar a una protección amplia de la población ya que evita que el virus salvaje se transmita a otras personas. Sin embargo, comporta un escaso pero real peligro de poliomielitis paralítica para los receptores de la vacuna y para sus contactos cercanos no inmunes. Todos los poliovirus atenuados mantienen la propiedad de multiplicarse y una cierta capacidad de destruir neuronas en la médula espinal del mono (aunque no en la del chimpancé ni en la del ser humano); los poliovirus vacunales que proliferan en el tubo digestivo tienen tendencia a mutar y, en ocasiones, adquieren mayor neurotropismo que los administrados inicialmente en la vacuna oral. La reversión del virus hacia la neurovirulencia requiere diversas mutaciones específicas en las cepas de poliovirus atenuados vacunales. Estas son muy improbables en el tipo 1, más frecuentes en el tipo 2 y todavía más fáciles de suceder en el tipo 3. Éste sólo difiere en diez nucleótidos con respecto al genoma del virus tipo 3 salvaje, de los cuales únicamente dos parecen ser realmente importantes para la atenuación (y, en concreto, lo más crucial para el cambio de virulencia es una mutación específica de citosina a uracilo en la base 472). El poliovirus vacunal tipo 3 es el que más a menudo ocasiona enfermedad paralítica en receptores de la vacuna, mientras que el tipo 2 es el más habitual en los contactos.

Esquemas vacunales

La eliminación de la poliomielitis por virus salvaje en España y en la mayor parte de países desarrollados, ha obligado a considerar la conveniencia de sustituir la VPO por VPI, lo cual va a ser llevado a cabo en España a lo largo de 2004. La pauta vacunal con VPI tiene los inconvenientes teóricos de no inducir tanta inmunidad intestinal ni de los contactos (inmunidad de grupo) y de tener que administrarse por vía parenteral, además de ser más cara. Sin embargo, estas dificultades se obvian en parte con la utilización de vacunas combinadas (penta y hexavalentes) y, por otro lado, en España se dan las condiciones de una alta cobertura vacunal (superior al 90%) y de ausencia de poliomielitis por virus salvaje en los últimos quince años (desde 1988).

Hay tres esquemas posibles de vacunación antipoliomielítica: utilización exclusiva de VPO, empleo exclusivo de VPI o uso secuencial de dos primeras dosis de VPI y las dos posteriores de VPO.

Actualmente, en la mayoría de países del mundo en vías de desarrollo se utiliza la vacuna oral exclusivamente. No obstante, cada vez son más los países industrializados que optan por emplear la vacuna parenteral, ya sea en todas las dosis o en pauta secuencial (Tabla 9). En Estados Unidos, The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics y the American Academy of Family Physicians (AAFP) recomiendan desde enero de 2000 que se administre la vacuna inyectable de virus inactivados ya desde la primera dosis, pero consideran también correcto tanto una pauta secuencial con las dos primeras dosis de VPI y las siguientes de VPO como la utilización exclusiva de vacuna oral cuando los padres o tutores del niño así lo deseen. En Canadá, desde el año 1998, se recomienda únicamente la vacuna inactivada. En la Unión Europea, Grecia y Reino Unido persisten con pauta exclusiva de VPO. En España, con una cobertura vacunal superior al 95% en el primer año de vida, ausencia de casos autóctonos de poliomielitis paralítica por virus salvaje desde 1989, un programa de PFA en el que no se ha detectado virus de la polio salvaje, estudios de seroprevalencia que ponen de manifiesto que existe inmunidad frente a los tres poliovirus en el 95% o más de la población menor de 40 años de edad, el riesgo de poliomielitis paralítica asociada a la VPO y la disponibilidad de vacunas combinadas que incluyen VPI, es pertinente la utilización de VPI en lugar de VPO. En Europa, por consiguiente, se siguen los tres esquemas vacunales en diferentes países.

Tabla 9. Países con pauta secuencial de vacunación antipoliomielítica

País	Edad de VPI	Edad de VPO
Israel	2, 4 y 12 meses	4, 6, 12 meses y 6 años
Lituania	3, 4 y 5 meses	18 meses, 6 y 12 años
Polonia	3 y 5 meses	7, 13 meses y 7 años
Bielorrusia	3 meses	4, 5, 18 y 24 meses. 7 años
Croacia	3 meses	3, 4, 6 y 12 meses. 3 años
Hungría	3 meses	4, 5 y 15 meses. 3 y 6 años
Letonia	3, 4 ¹ / ₂ y 6 meses	18 meses y 7 años
Cisjordania y Gaza	2-3 y 3-4 meses	1, 2-3, 3-4, 5-6 y 12-14 meses

La última fase en la erradicación de la poliomielitis y la suspensión de los programas de vacunación antipoliomielítica

En los países que actualmente constituyen los reservorios mundiales de polio los esfuerzos realizados en los últimos años (2000-2003) han mejorado considerablemente la situación epidemiológica de la polio al incrementarse las coberturas vacunales en la población infantil, por la instauración de campañas de DNIs y por la mejora en los programas de vigilancia epidemiológica de PFA. Todo ello ha contribuido a que durante este periodo de tiempo el número de casos de poliomielitis autóctona

haya descendido llamativamente en Nigeria, Angola, India, Bangla Desh y Nepal, considerándose muy próxima la eliminación del poliovirus salvaje indígena en estos países. En Pakistán y Afganistán si bien la situación epidemiológica ha mejorado disminuyendo el número de casos de poliomiélitis, la existencia de conflictos bélicos ha dificultado la meta de la erradicación.

El control de las reservas de poliovirus en los laboratorios e industrias persiste su desarrollo con las dificultades inherentes de establecer un inventario fiable y una contención eficaz de los poliovirus. El desarrollo de ratones transgénicos que expresan el receptor humano del poliovirus y que, ha diferencia de los ratones normales, son susceptibles a la infección por poliovirus, junto a la reciente consecución en el laboratorio de la síntesis química de la secuencia global del DNA del poliovirus que permite la transcripción del RNA viral adquiriendo la capacidad infectiva y el efecto patogénico característico de la infección por poliovirus de forma experimental en los ratones transgénicos, determinan que el control final de los poliovirus sea muy difícil de conseguir y la cesación definitiva de los programas de vacunación contra la polio, una vez conseguida la erradicación mundial, una tarea quimérica en el momento actual. En la **Tabla 10** se indican los potenciales riesgos de casos de poliomiélitis una vez alcanzada la era de la post-certificación.

Tabla 10. Riesgos estimados de poliomiélitis en la era de la post-certificación

Riesgo según tipo de poliovirus	Clase de Riesgo	Frecuencia	Carga estimada anual
Riesgo de poliomiélitis por uso continuado de VPO	Polio asociado a la vacuna (PAV)	1 caso en 2,4 millones de dosis de VPO	250-500 casos por año
	Polio por virus circulante derivado de la vacuna VPO (cVDPV)	1 episodio por año entre 1999-2002 (Haití, Dominicana, Filipinas, Madagascar, etc)	Aproximadamente 10 casos por año (total 29 casos en 3 años)
	Polio por virus derivado de la vacuna VPO excretado por inmunodeficiente (iVDPV)	19 sujetos desde 1963, de los que 2 continúan excretando. No se han producido brotes	< de 1 caso por año
Riesgo de poliomiélitis por manipulación del virus salvaje	Escape inadvertido desde los laboratorios	No existe constancia	—
	Escape inadvertido desde las plantas de fabricación de la VPI	1 episodio conocido en la década de 1990	No casos conocidos
	Reaparición internacional del virus	Nunca hasta la fecha	—

¿Qué se puede hacer cuando se certifique la erradicación mundial de la poliomielitis salvaje?

Las distintas posibilidades de actuación una vez se haya certificado la erradicación mundial son actualmente objeto de debate entre los planificadores. Se manejan las siguientes estrategias:

- Continuar con VPO indefinidamente.
- Cambiar en todos los países a VPI indefinidamente.
- Día Nacional de Inmunización simultáneo en todos los países que utilicen VPO.
- Discontinuar VPO país por país.
- Cese secuencial de serotipos vacunales Sabin.
- Utilización de VPI procedente de cepas Sabin.
- Cambiar en todos los países a VPI durante un periodo de 5 a 10 años.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. «Prevention of poliomyelitis: recommendations for the use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization». *Pediatrics* 1999; 104: 1404-1406.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. «Recommended childhood immunization schedule-United States, January-December 2000». *Pediatrics* 2000; 105: 148-149.
- American Academy of Pediatrics. «Poliovirus infection». In: PICKERING LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003: 505-510.
- ARÍSTEGUI J, DAL-RÉ R, DÍEZ-DELGADO J, MARÉS J, CASANOVAS JM, GARCÍA-CORBEIRA P, et al. «Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and Hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age». *Vaccine* 2003; 21: 3593-3600.
- CASTRO-GAGO M. «Protocolo y normas clínicas básicas a seguir para la consecución del certificado de erradicación de la poliomielitis a nivel de territorio español». *An Esp Pediatr* 1998; 48: 348-351.
- CELLO J, PAUL AV, WIMMER E. «Chemical synthesis of poliovirus cDNA: Generation of infectious virus in the absence of natural template». *Science* 2002; 297: 1016-1018.
- Centers for Disease Control and Prevention. «General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1994; 43 (No. RR-1): 1-38.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1997; 46 (RR-3): 1-25.

- Centers for Disease Control and Prevention. «Recommended childhood immunization schedule-United States, 1999». MMWR 1999; 48: 12-16.
- Centers for Diseases Control (CDC). «Certification of poliomyelitis eradication-Western Pacific Region, October 2000». MMWR 2001; 50: 1-3.
- Centers for Diseases Control (CDC). «Imported wild poliovirus causing poliomyelitis - Bulgaria, 2001». MMWR 2001; 50: 1033-1035.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Outbreak of poliomyelitis-Dominican Republic and Haiti, 2000». MMWR 2000; 49: 1094-1103.
- Centers for Diseases Control (CDC). «Public Health Dispatch: Poliomyelitis - Madagascar, 2002». MMWR 2002; 51: 626.
- Centers for Diseases Control (CDC). «Progress toward global eradication of poliomyelitis, 2002». MMWR 2003; 52: 366-369.
- Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. Health Canada. «Poliomyelitis vaccination for international travellers». Canada Commun Dis Rep 2003; 29 (ACS-10): 1-8.
- FADEN H, DUFFY L, SUN M y SHUFF C. «Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccine». J Infect Dis 1993; 168: 452-454.
- KEW OM, SUTTER RW, NOTTAY BK, McDONOUGH MJ, PREVOST R, QUICK L, et al. «Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient». J Clin Microbiol 1998; 36: 2893-2899.
- KHETSURIANI N, PREVOST R, QUICK L, PALLANSCH M, KEX O, SUTTER RW. «Persistence of vaccine —derived poliovirus among immunodeficient persons with vaccine— associated paralytic poliomyelitis». J Infect Dis 2003; 188: 1845-1852.
- OOSTVOGEL PM, VAN WIJNGAARDEN LK y VAN DER AVOORT HG. «Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in The Netherlands, 1992-1993». Lancet 1994; 344: 665-670.
- PACHÓN I, SANZ C, MERINO B. «Sistema de vigilancia de parálisis flácida aguda (FPA): descripción de los primeros casos notificados». Bol Epidemiol Semanal 1997; 5: 289-292.
- PATRIARCA P, WRIGHT P, JOHN J. «Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review». Rev Infect Dis 1991; 13: 926-939.
- SALLERAS L, DOMÍNGUEZ A. Prospects for global poliomyelitis eradication. Vacunas 2002 1: 178-187.
- VIDOR E, MESCHIEVITZ C, PLOTKIN S. «Fifteen years of experience with Vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine». Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 312-322.
- WOOD D, SUTTER R, DOWDLE W. «Stopping poliovirus vaccination after eradication: issues and challenges». Bull World Health Organ 2000; 78: 347-357.
- World Health Organization. «Network strategy for detecting cVDPV is defined». Polio Lab Network Quarterly Update 2001; VII (4): 1-4.
- World Health Organization. «Certification of poliomyelitis eradication. European Region, June 2001». Weekly Epidemiological Record 2002; 27: 221-223.
- World Health Organization. «Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries». WER 2003; 78: 241-250.
- YOSHIDA H, HORIE H, MATSUURA K, MIYAMURAT. «Characterisation of vaccine-derived polioviruses isolated from sewage and river water in Japan». Lancet 2000; 356: 1461-1463.
- YOSHIDA H, HORIE H, MATSUURA K, KITAMURA T, HASHIZUME S, MIYAMURA T. «Prevalence of vaccine-derived polioviruses in the environment». J Gen Virol 2002; 83: 1107-1111.

Recursos en Internet

<http://www.partnersforimmunization.org/polio.html>
<http://www.vaps.us>
<http://www.immunize.org/polio/index.htm>
<http://www.polio-vaccine.com/>
<http://www.aev.es/aev/html/congresos/icongreso/ponencias/Pachon.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/poliomielitis.htm>
<http://www.who.int/vaccines-polio/all/news/files/pdf/PolioProgressReport2002.pdf>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/polio.pdf>
<http://www.polioeradication.org/>
<http://www.partnersforimmunization.org/polio.html>
<http://www.sabin.org/>

Preguntas

¿ Qué se entiende por caso de poliomiélitis asociada a la vacuna (PAV)?

Es la aparición de un caso de polio paralítica en un receptor o contacto del mismo que ha recibido vacuna de VPO en los últimos 2-3 meses. Se diagnostica por aislamiento del virus polio vacunal identificado por técnicas genómicas. La incidencia estimada en España es de 1 caso cada 3 años

¿ Qué se entiende por caso de poliomiélitis circulante derivado de virus de la vacuna (cVDPV)?

Es la aparición de uno o más casos de poliomiélitis paralítica producidos por poliovirus derivados de la VPO que han mutado y adquirido factores de neurovirulencia y circulan durante largo tiempo en la comunidad. Se presenta en áreas o regiones que mantiene bajas coberturas de vacunación antipoliomielítica

¿ Qué se entiende por caso de poliomiélitis importado?

Es la aparición de un caso de polio paralítica producido por la introducción de un serotipo de poliovirus salvaje en un área o país en la que previamente no circulaba.

¿ Qué se entiende por caso de poliomiélitis por poliovirus derivado de pacientes inmunodeprimidos (iVDPV)?

Es la aparición de uno o más casos de poliomiélitis paralítica producidos por poliovirus derivados de la VPO que son excretados por sujetos inmunodeprimidos durante largos periodos de tiempo (meses o años). Como consecuencia de la replicación viral en el intestino mantenida por estos pacientes durante largos periodos de tiempo, los poliovirus vacunales van mutando progresivamente y adquiriendo neu-

ropatogenicidad y al ser excretados por las heces contaminan y contagian a contactos que pueden ser susceptibles y en los que se desarrolla la enfermedad.

¿Cuántas Regiones de la OMS han obtenido el Certificado de Regiones libres de polio?

En el momento actual 3 Regiones. La Región de las Américas, el último caso de polio paralítica por virus salvaje indígena ocurrió el 23 de agosto de 1991 en el distrito de Junin (Perú) en un niño de dos años de edad llamado Luis Fermín Tenorio. Tres años después, el 7 de octubre de 1994 la OMS declaraba a la Región de las Américas libre de polio.

La Región del Pacífico Occidental, que incluye 37 países y áreas con una población de 1.600 millones de habitantes, aconteció en marzo de 1997, en la que el último caso de polio salvaje incidió en una niña camboyana de 15 meses de edad, Mum Chanty. El 29 de octubre de 2000 la OMS declaraba a la Región del Pacífico Occidental libre de polio.

La Región Europea de la OMS integrada por 51 países y que engloba 873 millones de personas. En noviembre de 1998 se registra el último caso de polio autóctono de la Región que afectó a un niño turco de 33 meses de edad, Melik Minas. El 21 de junio de 2002 la Comisión Regional Europea para la Certificación de la Erradicación de la Poliomiélitis, certificó a la Región Europea de la OMS como región libre de polio tras la ausencia de casos indígenas de polio en los últimos tres años.

Rabia humana

Francisco Calbo Torrecillas

Introducción

El descubrimiento en 1882 por Louis Pasteur (1822-1895) de la vacuna antirrábica con virus vivos atenuados por pases sucesivos y aplicada por primera vez el 6 de julio de 1885 en el niño alsaciano de 9 años de edad Joseph Meister, herido por 14 mordeduras infligidas el día anterior por un perro rabioso, aunque fuese vacuna obtenida de tejido nervioso (médula espinal de conejo desecada al aire), abrió el paso a muy importantes investigaciones frente a esta enfermedad y sobre todo inició el concepto de inmunoterapia con vacuna.

Posteriores desarrollos desde esta vacuna en médula espinal de conejo, dieron paso histórico a las vacunas de tejido nervioso en ratones lactantes (Fuenzalida y Palacios), de embrión de pollo (Koprowski y Cox), de embrión de pato (Powell y Culbertson), de cultivos de células primarias, de líneas celulares continuas y de líneas celulares diploides, disponiendo en la actualidad de muy buenos preparados vacunales antirrábicos, que los países utilizan según sus circunstancias de poder adquisitivo y que es ello expresión de las diferencias socioeconómicas entre países desarrollados y en vías de desarrollo. Sobre vacunas experimentales no se comentan aspectos por no estar disponibles para aplicación actual frente a la rabia humana, pero pueden ser al menos citadas las de recombinantes sobre vectores vivos bacterianos o virales, las basadas en péptidos sintéticos, las de anticuerpos antiidiotipos y las de ingeniería genética. Con las inmunoglobulinas específicas ocurre algo muy parecido, pues mientras en los países desarrollados se usa la hiperinmune de origen humano (IGR homóloga) a la dosis de 20 UI/Kg/peso en una sola dosis, en los países en vía de desarrollo se usa por problemas de costes de adquisición, la de origen heterólogo equino (IGER heteróloga) a la dosis de 40 UI/Kg/peso con mayor riesgo de reacciones anafilácticas y de enfermedad del suero.

En este capítulo se hará referencia habitualmente a los recursos disponibles en España.

Microorganismo causal

La enfermedad está producida por un virus de tipo RNA lineal, monocatenario (ss), con polaridad negativa, de 12 kbs, en forma de bala (simetría helicoidal) y recubierto. Taxonómicamente incluido en el Orden *Mononegavirales*, Familia de los *Rhabdoviridae* y Género *Lyssavirus*. Las partículas víricas tienen una longitud de 180 nm y un diámetro de 75 nm. Cada partícula tiene «nucleocápside» en forma helicoidal que está rodeada de membrana bilipídica. El virus es muy sensible a detergentes catiónicos, alcohol, fenol, éter, ácidos, calor a 30-50°C y radiaciones, siendo resistente a la congelación.

El RNA posee 5 genes que codifican 5 proteínas, que son las denominadas: L (polimerasa), N (nucleoproteína), P (fosfoproteína), asociadas con el RNA en la ribonucleoproteína, y las otras dos M (matriz) y G (glucoproteína de la cubierta externa y de las proyecciones de 10 nm. con 400 spikes triméricos), ligadas a la envoltura bilipídica. Sobre la superficie exterior están estas proyecciones.

Las glucoproteínas de la superficie y de las proyecciones, constituyen el antígeno G que por un lado es el elemento de fijación al receptor nicotínico de la acetilcolina en las células nerviosas y por otro lado es el que induce la formación de anticuerpos neutralizantes protectores frente al virus clásico y a otros serotipos. El virus penetra por endocitosis y pierde la cubierta. La RNA polimerasa vírica sintetiza cinco RNAm y la RNA polimerasa codificada por el virus replica el RNA vírico de sentido (-), en RNA de sentido (+) y posteriormente éste en RNA de sentido (-) de la progerie. La replicación ocurre en el citoplasma. La cubierta es adquirida por gemación a partir de la membrana plasmática. Los serotipos descritos son 7 hasta la fecha: *serotipo 1* (virus rábico clásico y de las cepas vacunales), *serotipo 2* (*Lagos-Bat*), *serotipo 3* (*Mokola*), *serotipo 4* (*Duvenhage*), *serotipo 5* (*EBL-1 European Bat Lyssavirus*), *serotipo 6* (*EBL-2*) y recientemente se ha descrito el *Australian Bat Lyssavirus (ABL)*. En España se han descrito escasos casos en perros y otros mamíferos por el *serotipo 1 virus clásico* y también bajo número de casos entre 1987-2002 en murciélagos insectívoros por el *serotipo EBL-1*. Este *serotipo EBL-1* es capaz de producir en los humanos un cuadro clínico similar a la rabia por virus clásico. Los primeros casos humanos desde «murciélagos insectívoros» fueron descritos en Florida (EE.UU.) en 1953 y fueron diferentes a los de transmisión con *serotipo 1 virus clásico* desde otros «murciélagos vampiros hematófagos», descrita en 1918 en humanos (hoy presente en México, Trinidad, Bolivia, Brasil, Perú y Costa Rica).

Al poseer cierta comunidad antigénica los *serotipos EBL-1* y *EBL-2* con el *serotipo 1 virus clásico*, ello permite la terapia con inmunoprofilaxis activa y pasiva, con los mismos preparados en todos los casos en que se precise para niños y adultos.

Epidemiología

Reservorio

El animal que actúa más frecuentemente como reservorio es el perro en los países tropicales (Asia, África y Sudamérica), aunque otros mamíferos también pueden

transmitir la enfermedad por mordedura como mangosta y chacal en África, zorro y murciélagos en Europa, zorro, tejón, mofeta, lince, gato montés, gata gris, castor, alce, ratón almizclero en la Federación Rusa, lobo en Asia Occidental, vampiro en Sudamérica, y mapache, zorro, murciélagos y mofeta en EE.UU. En el Este y Europa Central se ha registrado un notable descenso de la rabia animal tras la instauración de la vacunación oral en zorros (OVF) como acciones de conservación de la naturaleza y parece quedar mayor enzootia en los estados Bálticos, Federación Rusa y Sudeste de Europa, si bien el zorro no lesiona directamente al ser humano, pero podría hacerlo a través de otros mamíferos. El virus es muy patogénico en el zorro ya que solo dosis de 0,3 DL-50 intracerebral ratón, en el zorro es mortal, mientras que en otros carnívoros domésticos se requiere dosis 100.000 veces mayor, para producir el mismo efecto. Después de una inicial enzootia y tras periodo sin casos aparece tras intervalo de 3-5 años una enzootia secundaria. Perros, gatos y murciélagos insectívoros (*Eptesicus*, *Myotis* y *Pipistrellus*), requieren especial atención en España.

Mecanismo de transmisión

Se transmite desde determinadas especies animales al hombre por contacto directo mediante mordedura (saliva de animales rabiosos o en período de incubación, de murciélagos (insectívoros o hematófagos) infectados o mediante lamidos sobre zonas con pérdida de continuidad dérmica o mucosas. Rara vez por inhalación (aerosoles de las cuevas con murciélagos hematófagos infectados), en el manejo de muestras en laboratorios específicos (a través de células de tejidos infectados en el laboratorio), o como transmisión yatrogénica corneal en trasplantes desde donantes positivos no diagnosticados (Thailandia, Francia).

En nuestro medio la aparición de casos (aunque hoy no existe enzootia), sería una zoonosis desde animales urbanos (perros y gatos) y excepcionalmente desde murciélagos insectívoros o zorros. Sanidad Veterinaria juega en ello un extraordinario papel preventivo. La importación de animales requiere un riguroso programa de Sanidad Animal y de Sanidad Exterior en fronteras de puertos, aeropuertos y terrestres, teniendo especial interés el asunto en las Ciudades españolas Autónomas no peninsulares de Ceuta y Melilla. Por otro lado si se cumplen rigurosamente las disposiciones legales sobre trasplantes de órganos y tejidos en España, no debieran presentarse casos por esta causa.

Incidencia mundial

La infección es propia de los animales mamíferos, que la mantienen como enzootia o epizootia en todos los continentes (excepto Antártida y Australia, si bien es de reciente aparición una nueva cepa australiana descrita por aislamiento y serología, en murciélagos de Australia). La enfermedad se localiza habitualmente en perros del Su-

reste Asiático (Filipinas, Tailandia, Bangladesh) y China, en donde concretamente en la Región Autónoma de Guangxi Zhuang, localizada en el sudeste de China se han comunicado en los 9 primeros meses de 2003 un total 312 muertes por rabia, un 150% más de lo registrado en todo el año 2002, incremento justificado por las autoridades sanitarias del país por la baja sensibilización de los ciudadanos, a las bajas coberturas de vacunación en perros y al elevado número de perros existentes en las áreas rurales, estimándose que en esa Región existen aproximadamente 6,2 millones de perros, de los que tan solo un 20% se encuentra vacunado; de África (Etiopía); del subcontinente indio, de América Central y de Sudamérica. Es registrada en vampiros-murciélagos hematófagos en México, América Central y Sur, y son quienes mantienen también el virus de rabia clásico. En la Federación Rusa la rabia animal es endémica y describe ascenso. En EE.UU. el 85% de los casos de rabia animal son diagnosticados en mofetas, murciélagos, hurones y mapaches.

En Europa occidental hay que prestar especial atención a personas mordidas en países terceros con endemia y como consecuencia de viajes o estancias en ellos, pues se dan casos de rabia importados, al regreso.

En Gran Bretaña falleció en Londres en 1996 un varón de 19 años que tres semanas antes había sido mordido por un perro sin propietario en Nigeria, fue caso de rabia importada en individuo no tratado.

Recientemente en Reino Unido (libre de rabia animal desde 1920) han fallecido dos personas en julio de 2001 mordidas una en Filipinas y otra en un país de alto riesgo, tras sufrir mordeduras seis semanas y cinco semanas antes respectivamente, quienes fueron asistidas clínicamente en Reino Unido al retorno. Se sabe que en los países donde se infectaron, no se les aplicó tratamiento específico post-exposición de forma cierta en el primero y probablemente en el segundo. Tiene Reino Unido registrados desde 1976 (con estos dos casos), un total de 11 casos de rabia humana todos mortales y todos ellos contraídos con motivos de viajes a países extranjeros, que sí tenían registrada enzootia animal y donde fueron mordidos por animales locales.

Recientemente en Escocia (Dundee) en 2002 ha fallecido por virus EBL-2 un conservacionista de murciélagos. De las 16 especies de murciélagos que residen en Gran Bretaña y de los estudios sobre 2000 murciélagos durante 15 años, solo 2 han sido murciélagos Daubentons positivos (*Myotis daubentonii*) en 1996 (Sussex) y en 2002 (Lancashire). Ello indica una endemidad por virus EBL pero a bajo nivel respecto del resto de Europa. Todos los manipuladores de murciélagos, de conservación, cuidadores y con otras ocupaciones o actividades de ocio, que generen contacto cerrado con estos animales, deben tener vacunación preexposición según Recomendación en Reino Unido.

En Europa occidental hay dos reservorios que permiten al virus mantenerse con transmisión permanente: son los zorros (con gran daño patogénico) y los murciélagos (que pueden no morir estando afectados y así mantienen la infección latente/

persistente). Los casos de rabia en Europa en animales domésticos, murciélagos, otros salvajes y en humanos entre 1990 y 2002 quedan reflejados en la **Tabla 1**.

Un Programa de Vigilancia de rabia en murciélagos en Europa, informa de la evolución de esta zoonosis. En Agosto de 1998 en Dinamarca se ha descrito el primer caso de animal terrestre (oveja) que contrae la enfermedad desde murciélago. En EE.UU. se han descrito más de 30 casos acumulados humanos de rabia transmitidos desde murciélagos insectívoros.

Tabla 1. Número de casos de rabia en Europa (1990-2002). Total en animales domésticos, murciélagos, salvajes y total rabia humana

Año	Total	A. domésticos	Murciélagos	A. salvajes	Humana
1990	21.049	5.503	40	15.484	22
1991	16.505	4.194	15	12.269	27
1992	11.080	2.705	14	8.346	15
1993	9.385	2.381	18	6.976	10
1994	8.823	2.160	8	6.644	11
1995	8.140	2.274	7	5.843	16
1996	8.087	2.677	16	5.379	15
1997	5.082	1.626	25	3.413	18
1998	6.253	2.313	32	3.901	7
1999	6.597	2.317	42	4.227	11
2000	8.155	2.276	33	5.837	9
2001	10.435	3.537	39	6.847	12
2002	10.051	3.967	25	6.052	7

Fuente: Eurosurveillance.

De ellos, en EE.UU. en 1997 se registraron 4 casos de rabia en humanos confirmados por el laboratorio, tres en los Estados de Montana, Texas y New Jersey a partir de murciélagos insectívoros *Lasionycteris noctivagans* ó *Pipistrellus subflavus* y uno en el Estado de Washington desde murciélago *Eptesicus fuscus*. En 1998 se registró un caso en Virginia a partir de murciélago *Lasionycteris noctivagans* ó *Pipistrellus subflavus*.

Durante el año 2000 en Estados Unidos 5 casos de rabia humana con muerte en varones entre 26-69 años han sido registrados. En cuatro de ellos se ha implicado contacto con murciélagos insectívoros presentes en el domicilio unos dos meses antes, sin que con certeza se pueda hablar de mordedura conocida. En tales enfermos probablemente los murciélagos implicados han sido *Tadarida brasiliensis* (2 casos), *Lasionycteris noctivagans* y *Pipistrellus subflavus*. Los casos han sido declarados en California, Georgia, Minnesota y Wisconsin. El quinto caso correspondió a un varón de 54 años que había sido mordido por un perro en África (Ghana) unos cuatro meses antes y al cuarto día de su llegada a N. York, debutó con un cuadro clínico que pareció obstruc-

ción intestinal y que luego derivó a neurológico. Ninguno de los cinco pacientes había recibido tratamiento alguno preventivo ni terapéutico frente a la rabia antes del inicio de su enfermedad. La evolución clínica desde el inicio de síntomas, hasta la muerte, tuvo respectivamente duraciones de 5, 7, 11, y 16 días para los autóctonos por murciélagos y de 17 días para el importado tras mordedura por perro en África. Como consecuencia del manejo de estos pacientes y para destacar el problema práctico que ello genera, hubo que aplicar profilaxis postexposición (PEP) respectivamente a 37, 71, 20 y 27 personas en el entorno de cada caso por murciélago y a 24 personas en el caso rabia importada por el virus rábico clásico desde perro de Ghana.

En ocasiones la «PEP es de tipo individual» y excepcionalmente hay que prever que puede ser «PEP en masa» como ocurrió en Massachussets (EE.UU.). Allí se describieron dos incidentes en los cuales se aplicó en noviembre de 1996 a 71 personas y en noviembre de 1998 a 18 personas, por haber ingerido leche de vaca no pasteurizada de animales que enfermaron con rabia confirmada días después. Se incluyó al personal laboral que manejó la saliva de estas dos vacas de 14 años (old-Jersey) y de 6 años (old-Holstein) respectivamente, que murieron enfermas.

En Florida 2001, se diagnosticó caso humano en un piragüista de kayak (canoa).

Durante el año 2002 han sido descritos tres casos humanos, uno de ellos en California en varón de 28 años que falleció a los trece días de su ingreso con cuadro no diagnosticado clínica ni analíticamente hasta el día once de ingreso. Colonia de murciélagos *Tadarida brasiliensis* fue encontrada en el ático de su domicilio. Un total de 46 contactos fueron tratados PEP por su posible contacto mucoso. El virus rábico aislado de cerebro en autopsia por análisis genético era compatible con la variante viral del murciélago mexicano *Tadarida brasiliensis*. Los casos dos y tres fueron de Tennessee e Iowa, y para este último caso se aplicó PEP a 53 miembros del entorno familiar y social y a 71 miembros del personal asistencial.

En Costa Rica donde llevaban 31 años sin caso alguno de rabia humana, en su Región de Brunca han fallecido en septiembre 2001 dos pacientes (niño varón de 9 años y mujer familiar de 62 años) por cepa de virus rábico asociada a la variante de murciélago vampiros hematófagos (no insectívoros) *Desmodus rotundus*. No quedó bien documentada la transmisión, pero quizás el ciclo fue desde murciélago vampiro a gato familiar y de este a los pacientes rurales.

En Canadá debe significarse que desde 1944-2000 un total de 56 casos de rabia humana han sido detectados y ninguno de ellos en la década de los 90 ni posterior. En 1984 hubo 1 por mordedura de perro procedente de República Dominicana y en 1985 otro por lesión de murciélago en Alberta (Canadá). En la década de los 70 hubo 5 casos de los que 4 fueron por exposición a murciélagos. Actualmente el Comité Consultivo de Prácticas de Inmunización de Canadá recomienda una profilaxis postexposición a todo individuo, que haya dormido sin vigilancia en una habitación en la que aparece al tiempo un murciélago y no pueda razonablemente excluirse la mordedura, ya que los dientes de este son tan finos, que una mordedura durante el sueño puede no dejar hue-

lla visible. Nunca debe considerarse a un murciélago como animal de compañía. Si una persona es mordida o la saliva del murciélago entra en contacto con los ojos, nariz, boca o herida, debe ser estudiada inmediatamente, para derivar en su caso inmunoprofilaxis específica tras la limpieza cuidadosa local de la lesión, debiendo atenderse a la captura (prudente con protección) del animal agresor para su análisis inmediato.

En Estados Unidos se ha estimado que para 2001 unas 368.245 personas sufrieron lesiones por mordeduras no letales relacionadas con perros y que debieron ser atendidas en Hospitales (Áreas de Urgencia), lo que supuso una tasa de mordeduras de $129,3 \times 10^5$ habitantes; a ello habría que añadir un 17% que fueron vistos en Atención Primaria sin requerir asistencia hospitalaria y que no fueron tratados con profilaxis antirábica. El 41,9% han ocurrido en niños ≤ 14 años. La existencia de perros para ese año 2001 fue estimada en 68 millones.

Respecto de la vacunación en animales domésticos, en EE.UU. se recomienda la vacunación habitual por los veterinarios de los perros, gatos y hurones con las vacunas apropiadas.

La OMS estima que entre 10 a 12 millones de personas reciben pauta de inmunoprofilaxis post-exposición cada año.

En el mundo se estima que la cifra real de muertes por rabia al año esté entre 35.000 y 50.000 muertes, de las que 30.000 tienen lugar anualmente entre Subcontinente indio, Sudeste asiático (Filipinas), África y América latina. Los movimientos poblacionales entre áreas geográficas, juegan un importante papel en la aparición geográfica de los casos.

Incidencia en España

En España peninsular, el último caso clínico de «rabia humana» fue descrito en Málaga en el verano de 1975, desde agresión con mordedura de perro propio y el paciente falleció, era médico y le mordió su propio perro. Dos casos fueron descritos fuera de la península, en la Ciudad Autónoma española (norte de África) Melilla en el año 1979.

Desde 1979 no se ha declarado ningún caso de rabia humana, pero sí de «rabia animal» que también es de declaración obligatoria con un total de 127 casos en el período 1985-2002 (julio), (Tabla 2). Se puede observar que fue predominante en perros, muy baja en gatos y solo en 1 caballo. En nuestro Estado se han confirmado por laboratorio entre los años 1987 y 2002 un total de 18 casos positivos de murciélagos insectívoros rabiosos por *serotipo EBL-1* o por *Duvenhage*, de los que debe resaltarse que seis fueron agresores a niños o adultos.

Hasta 1992 la vacunación anual antirábica en los perros era obligatoria en todo el Estado, con sus preparados vacunales específicos. En la actualidad varias Comunidades Autónomas la mantienen como voluntaria y el Consejo General de Colegios

Veterinarios la recomienda con aplicación a perros y gatos, como ocurre en otros países desarrollados.

Aunque en la «península» no se registran casos últimamente ni en cánidos salvajes ni domésticos, ni en gatos (atención a las importaciones clandestinas y zoológicos), debemos prestar especial atención a los murciélagos insectívoros. Además tienen gran interés en la zona pirenaica los zorros (hipotética rabia vulpina). En otros lugares a los perros (rabia canina) y a los gatos (rabia felina), debe prestarse especial vigilancia sobre todo en las Ciudades Autónomas españolas Ceuta y Melilla y en las ciudades y provincias que tienen intenso tráfico con Marruecos y otros países africanos (Alicante, Almería, Motril, Málaga, Algeciras, Cádiz, Huelva y Canarias)

Tabla 2. Casos de rabia animal en España 1985-2003
(7 murciélagos agresores en la península con signos de enfermedad)

Año	Península	Ceuta	Melilla	Total
1985	0			
1986	0	0	17	17
1987	2 ⁽¹⁾ (2agr)	4	6	10
1988	0	6	2	10
1989	5 ⁽⁵⁾	1	3	4
1990	0	0	1	6
1991	0	0	6	6
1992	0	5	3	8
1993	0	5	7	12
1994	1 ⁽²⁾ (agr)	1	4	5
1995	0	0	2	3
1996	0	0	6	6
1997	0	1	0	1
1998	0	0	5	5
1999	4 ⁽³⁾ (2agr)	3	4	7
2000	5	0	3	7
2001	0	0	2	7
2002	1 ⁽⁴⁾ (agr)	0	9	9
2003	1 ⁽⁶⁾ (agr)	0	3	4
Total	19	26	82	128

(1) Murciélagos rabiosos agresores (1 Valencia —El Saler— niño por *Pipistrellus pipistrellus* posible; y 1 Granada por *Eptesicus serotinus* posible). Ambos por serotipo 4 *Duvenhage*.

(2) Murciélago rabioso agresor (Granada) *Eptesicus serotinus* y por serotipo *EBL-1*.

(3) Murciélagos rabiosos agresores (1 Sevilla, y 1 Murcia —Llanos de Bruja— niña) *Eptesicus serotinus* y por serotipo *EBL-1* en ambos casos.

(4) Murciélago rabioso agresor (1 Murcia —Archena—) por serotipo *EBL-1*.

(5) Murciélagos rabiosos NO agresores (5 Huelva). Serotipo 4 *Duvenhage*.

(6) Murciélago rabioso agresor (1 Granada, niña de 3 años de edad) por serotipo *EBL-1*.

Manifestaciones clínicas

Es una zoonosis viral, la más antigua y temida. Después de la inoculación, el virus se replica y emigra gracias a su neurotropismo a través de las terminaciones nerviosas, hasta llegar por vía retrógrada al SNC, produciendo una encefalomiелitis aguda que en 2-4 días evoluciona en tres fases (melancólica, de excitación y furiosa) y sin tratamiento específico con inmunoprofilaxis, lleva a la muerte ya que en la actualidad no existe ningún fármaco antiviral rábico eficaz. El período de incubación es de alrededor de 20 a 60 días (desde 5 días a más de 1 año aunque excepcionalmente ha sido descrito un caso de hasta 6 años), siendo menor este tiempo en las lesiones de inoculación próximas a la cabeza, la variabilidad está en función del inóculo y de la puerta de entrada anatómica.

Las manifestaciones clínicas neurológicas evolucionan y pueden consistir en copiosa salivación, piloerección, alucinaciones, desorientación, ansiedad, hinchazón de tejidos blandos, mioedema a nivel de deltoides y muslo, crisis convulsivas, rigidez de nuca, parálisis y crisis de hiperactividad, parestesia, hipoestesia, hiporeflexia, contracciones musculares, mioclonias, tremor, dolor espalda, contracciones musculares, eyaculación espontánea, vértigos, anisocoria, disartria, hiperpnea, arritmia cardíaca, hipoxia, hipotensión, cuadro paranoico, fallo respiratorio, o fallo renal. En la evolución aparecen disfagia, dolor abdominal, obstrucción intestinal, espasmos diafragmáticos con hidrofobia, disfunción respiratoria y circulatoria, y puede presentar dolor y entumecimiento en la región de la mordedura, espasmo facial y de garganta, pudiendo llegar a estado comatoso de pronóstico grave. En ocasiones el enfermo está consciente, conoce la naturaleza de su enfermedad y puede sufrir agitación extrema. El cuadro progresa de un modo casi invariable hasta la muerte, pues en este estadio de afectación del SNC, el virus neurotrópico en el interior de la neurona, ya no puede ser neutralizado por los anticuerpos específicos aportados con la IGR o sintetizados tras la aplicación vacunal.

El personal asistencial debe quedar advertido del riesgo potencial de contaminación por las secreciones del paciente (saliva, lágrimas, mordedura, o inoculación con LCR o tejido biopsico), debiendo observar las «Precauciones Universales» y «Aislamiento Estándar», usando guantes, mascarillas y gafas. Debido al riesgo de transmisión, ningún órgano ni córnea, que proceda de un paciente con cualquier enfermedad de tipo neurológico, puede ser utilizado para trasplante, pues existe riesgo hipotético de transmisión iatrogénica.

El diagnóstico clínico puede ser difícil puesto que, los pacientes pueden presentar síndrome paralítico o síntomas compatibles con síndrome de Guillain-Barré y se han descrito cuadros de rabia con debut de neuropatía atípica, encefalitis, parálisis flácida aguda, síndrome del tunel carpiano, isquemia miocárdica y obstrucción intestinal. En niños se debe hacer diagnóstico diferencial con encefalitis vírica, intoxicaciones y sepsis, debiendo barajarse diagnóstico de rabia ante una encefalitis progresiva. Hoy en Urgencias debe efectuarse diagnóstico diferencial con intoxicación por

drogas de abuso o síndrome de abstinencia. Los análisis de laboratorio muestran a veces leucocitosis y aumento de urea y sodio.

En los análisis de LCR puede aparecer proteinorraquia, glucorraquia, en el EEG no hay actividad epileptiforme y en la RM y TAC hay signos de encefalitis, mielitis con discreta atrofia cortical cerebral y cerebelar o incluso ausencia de imágenes de datos patológicos.

La identificación de etiología rábica en los Laboratorios de Referencia puede ser «intra-vitam» o «postmortem».

A) En el primer caso en los primeros días de clínica puede identificarse por «diagnóstico directo»: 1) basada en los antígenos revelados por inmunofluorescencia directa (IFD) en impresiones de biopsias de piel de la nuca (con folículos pilosos que contengan inervación) o a partir de impresiones de la córnea del paciente; 2) por amplificación de cadena polimerasa (PCR-RT) a partir de la saliva, lágrimas, LCR o biopsia de piel; 3) por cultivo celular a partir de saliva y de LCR, aunque pueden no detectarse virus aún en casos de clínica evidente; y 4) por microscopía electrónica (ME). En caso de identificación viral, después por análisis molecular, debe confirmarse la variante del virus asociada al mamífero hipotético transmisor y puede deducirse la variable de murciélago en su caso. En ocasiones no se conoce la fuente cierta, pero sí la variante de la cepa mortal, son casos crípticos.

En días posteriores evolutivos puede identificarse la etiología mediante «diagnóstico indirecto» por demostración de anticuerpos específicos neutralizantes a partir de suero o LCR de paciente- problema no vacunado mediante: 1) test en el ratón (MNT Mouse Neutralization Test); 2) por el test ó prueba rápida de inhibición focal de fluorescencia en cultivo celular (RFFIT), ya que esta última es igual de sensible pero más rápida; y 3) por el test de ELISA frente a glucoproteína rábica. Si las muestras no se analizan inmediatamente deben refrigerarse.

B) Si el paciente falleciera, debe confirmarse la etiología «postmortem», ya que permitiría derivar acciones de índole epidemiológica y de vacunación a posibles contactos. El diagnóstico se basa en: 1) demostración de antígeno rábico por IFD en impresiones, frotis o secciones congeladas de tejido cerebral del hipocampo (astas de Ammón) o del tallo encefálico o del cerebelo; 2) por el test rápido de ELISA (si la muestra no fue incluida en formol) para demostrar antígeno de nucleocápside en el cerebro; 3) por examen histopatológico mediante tinción al demostrar encefalomyelitis con corpúsculos de Negri; 4) por inmunohistoquímica (IHC) en tejido neural o glándula salivar; y 5) por PCR-RT (copias en DNA) a partir de tejido nervioso.

En caso de cultivos, las muestras se inocularán sobre líneas celulares de neuroblastoma murino (MNA) o de riñón de hamster baby (BHK), que dan resultados en su caso en dos días. También puede hacerse en ratones lactantes con menos de tres días de edad, a los que se inoculará intracerebralmente la muestra-problema, dando hallazgo positivo en su caso entre los días 10-15.

En el laboratorio se debe tener presente para la clínica y la salud pública la importancia, de la calidad de sus técnicas, así como todo lo relativo a seguridad y rapidez. Los test deben ser estandarizados, rápidos, con alta sensibilidad y especificidad, económicos y realizables en ciertos niveles de laboratorios, pues sobre ellas basaremos las decisiones para la profilaxis postexposición y otras actuaciones sanitarias o veterinarias, y siempre los resultados deben ser confirmados en Laboratorios homologados de Referencia. La identificación de cepas, para demostración de la relación causal entre fuente y enfermo, se basa en el empleo de anticuerpos monoclonales y en la secuenciación de nucleótidos del material nucléico aislado.

Casos de «rabia críptica» son aquellos en que se sabe detalladamente la etiología, su secuencia molecular y por ello la tipificación exacta respecto de la correspondiente con el habitual animal transmisor, pero no puede conocerse para el enfermo concreto que fallece, la fuente exacta por falta de datos, respecto del origen y modo cierto de cómo contrajo la infección. Hay historia clínica de ausencia específica de exposición y no queda asociada tampoco a picadura de murciélago conocido.

Vacunas contra la rabia

Preparados vacunales para aplicación exclusiva en humanos

En el ser humano no pueden emplearse vacunas vivas atenuadas de virus rábico y siempre se utilizarán «vacunas con virus muertos (inactivadas)». El Comité de Expertos en Patrones Biológicos de la OMS, revisa periódicamente las normas de actividad, con las que deben contar los preparados vacunales, para su aprobación. Existen unas vacunas para uso en humanos y otras para uso en animales.

Los diferentes tipos de preparados vacunales para utilización humana se pueden clasificar como:

1. NTV vacuna cultivada en «tejido nervioso de animal adulto» (conejo, cabra u oveja) a partir de cepa CVS (challenge virus standard) de virus fijo, homogeneizada e inactivada por fenol y calor. No se comercializa en España ni en los países occidentales, pero con la que en ocasiones pueden haberse vacunado algunos niños o adultos, que vuelvan a España y que fueron vacunados en países menos desarrollados con enzootia endémica. Estas vacunas cada vez están siendo más desaconsejadas, por sus reacciones secundarias neurológicas al contener tejido neural en el preparado vacunal.

2. **Vacuna de Fuenzalida-Palacios** (vacuna cultivada en «tejido nervioso de cerebro de ratón lactante» de 1 día de edad), a partir de cepa CVS de virus fijo, con homogeneización, inactivación con fenol o luz ultravioleta y centrifugación de la suspensión de encéfalo a 17.000 G durante diez minutos para purificarla y reducir al máximo el nivel de sustancias encefalíticas. Es muy inmunógena, pero puede dar lugar a reacciones neurológicas adversas en 1/8.000 vacunados. No disponible en España.

El Comité de Expertos de la OMS ha reiterado que se deben abandonar las vacunas preparadas con cepas cultivadas en tejido cerebral, dado su potencial riesgo encefalitógeno.

3. **PDEV** (purified duck embryo vaccine) vacuna «purificada» e inactivada a partir de virus cultivado en «embrión de pato». Tiene homogeneización, filtración y como mejora sobre la vacuna «clásica» cultivada en embrión de pato, presenta su purificación por ultracentrifugación en gradiente de densidad con eliminación de lípidos tisulares. Es inactivada con betapropiolactona. De aplicación IM con 0,5 mL. Comercializada con el nombre Lyssavac-N®. No disponible en España.

Las cuatro siguientes tienen mayor uso en los países occidentales.

4. **PCEC** (purified chick embryo cell). Es una vacuna purificada de «células primarias de embrión de pollo», a partir de cepa rábica Flury-Lep. Los virus son concentrados y purificados por ultracentrifugación en gradiente de densidad e inactivados con betapropiolactona. De aplicación intramuscular IM (1.0 mL.). Sus nombres comerciales son RabAvert® y también Rabipur® ambas de Chiron Behring's y presentadas en forma liofilizada, No deben administrarse por vía ID. Similar a ésta de células primarias, existe otra con cepa Beijing cultivada en «células primarias de riñón de hamster» e inactivada con formalina (China). Ninguna de las dos están disponibles en España.

5. **PVRV** (purified vero cell rabies vaccine) vacuna a partir de cepa Pitman-Moore cultivada en la «línea continua de células Vero, de riñón de mono verde africano». Es purificada por ultracentrifugación de flujo continuo y cromatografía y se inactiva con betapropiolactona. De aplicación IM con 0,5 mL. Comercializada con los nombres VeroRab® de Aventis-Pasteur-Merieux; Imovax-RabiesVero® y TRC-VeroRab®. No disponibles en España.

6. **HDCV** (human diploide cell vaccine). Es vacuna de virus cultivados en «células diploides humanas» MRC-5 ó WI-38 (*vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum*). Inactivados con betapropiolactona y que se presenta liofilizada para su reconstitución. De aplicación IM (1,0 mL.) o intradérmica (0,1 mL.). Sus nombres comerciales son Vacuna Antirrábica de Aventis-Pasteur-Merieux®; Imovax-Rabies IM®; Imovax-Rabies ID® de Aventis-Pasteur-Merieux y Rabivax®. El primero es preparado vacunal actualmente al uso en España y en adelante se comenta con más detalle. Los tres últimos preparados no están disponibles en España.

7. **RVA** (rabies vaccine adsorbed). Es una vacuna a partir de la cepa Kissling de CVS cepa prototipo del serotipo 1 adaptada a «células diploides de pulmón de feto de mono Rhesus» e inactivada con betapropiolactona. Está concentrada por adsorción de fosfato de aluminio. De aplicación solo intramuscular IM (1,0 mL.) y no intradérmica. Su nombre comercial es Rabies Vaccine Adsorbed® (RVA) de Bioport Corporation y presentada en forma líquida y no liofilizada. No disponible en España.

Vacuna antirrábica humana disponible en España

La vacuna Antirrábica Aventis-Pasteur-Merieux (para humanos) que se presenta como frasco/vial de vacuna liofilizada conteniendo una dosis vacunal, con una jeringa de 1,0 mL de agua destilada como diluyente. Es una vacuna de virus cultivados en células diploides humanas (HDCV), cepa Wistar Pitman-Moore (Wi 38-1503-31M) y que posteriormente se inactivaron con betapropiolactona (muertos). La suspensión queda concentrada, estabilizada y liofilizada. La potencia de la vacuna reconstituida no debe ser inferior a 2,5 UI/mL según el Patrón Internacional de Referencia Biológica de la OMS (1978). Contiene neomicina (máximo 150 mcg) y trazas de albúmina de suero bovino. En seco tiene color blanco crema y al reconstituirse y agitarse suavemente toma color rosado ya que tiene indicador rojo fenol. Debe inyectarse por vía intramuscular (IM) 1,0 mL inmediatamente después de la reconstitución y en todo caso antes de una hora. Deben seguirse estrictamente las indicaciones contenidas en el prospecto del Laboratorio fabricante. Se ha de conservar en refrigerador entre +2°C y +8°C, sin congelar. Evitar la exposición a la luz. La validez hasta la fecha de caducidad está fijada en un año tras su producción. Nunca debe aplicarse en masa muscular glútea y su lugar anatómico de aplicación habitual es en el músculo deltoides, pero en niños lactantes puede aplicarse en masa anterolateral del muslo. La aguja y jeringa serán de uso exclusivo para la vacuna y se observará especialmente el que si se aplicó IGR, no se utilice ni la misma aguja ni la misma jeringa. No debe mezclarse con ninguna otra sustancia en la jeringa. Rara vez puede utilizarse ID en dosis de 0,1 mL. (Tabla 3).

Tabla 3. Vacuna contra la rabia humana disponible en España

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación dosis	Conservación
Antirrábica® (Aventis-Pasteur) ⁽¹⁾	Suspensión concentrada, estabilizada de virus rábicos <i>Cepa Wistar-Rabies PM</i> , inactivados sobre células diploides humanas (HDCV) (<i>WI-38, 1503-31M</i>) e inactivados por beta-propiolactona. <ul style="list-style-type: none"> • Poder protector > 2,5 UI (OMS-1978) • Neomicina máximo 150 mg • Agua destilada 1 mL 	Liofilizada 1 dosis = 1 mL	+2°C / +8°C No congelar Proteger de la luz Validez 1 año

(1) La vacuna está disponible en los Centros Sanitarios de las Comunidades Autónomas, así como en Ceuta, Melilla y Servicios de Sanidad Exterior.

A partir del lote de siembra primario se prepararon los lotes de siembra de trabajo con un máximo de cinco pases. Para la multiplicación del virus solo se puede utilizar un lote de siembra de trabajo que satisfizo los requisitos fijados de identificación,

concentración del virus, ausencia de agentes extraños, multiplicación, recolección del virus, purificación e inactivación, vacuna final a granel y lote final. La inactivación debió en ensayo valorar que no se detectó viabilidad de virus rábico. La albúmina bovina sérica no pudo ser superior a 50 ng por dosis unitaria. Superó los ensayos de, esterilidad, pirógenos y en el de endotoxinas bacterianas no sobrepasó 25 UI por dosis. Finalmente la potencia de la vacuna se determinó por evaluación de la dosis necesaria para proteger a los ratones, contra los efectos de una dosis letal de virus de la rabia administrada por vía intracerebral. Esta dosis se compara con la cantidad de una preparación de referencia de la vacuna contra la rabia, requerida para obtener la misma protección. Se requiere preparación de referencia de la vacuna calibrada en UI (Patrón Internacional OMS) y de una cepa apropiada de virus de rabia destinada a servir de preparación de prueba.

Preparados vacunales para aplicación exclusiva en animales

Las vacunas anteriormente citadas son para posible aplicación en seres humanos pero existen otros preparados vacunales para aplicación exclusiva en animales. Los perros y los gatos vacunados correctamente, quedan protegidos y solo excepcionalmente han sido comunicados aislados casos en vacunados, que rabiaron.

En EE.UU. se dispone de las siguientes *vacunas para animales domésticos* y algunos confinados no salvajes aprobadas oficialmente y recomendadas por la NASPHV (National Association of State Public Health Veterinarians, Inc) para el año 2003:

- a) Vacunas Monovalentes inyectables (inactivadas) de las que existen 13 preparados para aplicar según los casos en perros, gatos, ovejas, bóvidos, caballos y hurones; generan inmunidad de tres años de duración y confieren inmunidad a los treinta días de la primovacunación.
- b) Vacuna Monovalente inyectable (glicoproteína rábica expresada desde vector *canary pox live*), que existe como un preparado para gatos.
- c) Vacunas Combinadas (inactivadas) de las que existen 8 preparados para aplicar según los casos en gatos y caballos.
- d) Vacunas Combinadas inyectables (glicoproteína rábica expresada desde vector *canary pox live*), de las que existen 4 preparados para gatos.
- e) Vacuna oral (glicoproteína rábica expresada desde vector live *vaccinia*), que existe como un preparado para mapaches y coyotes, con uso restringido a los programas estatales y federales en EE.UU.

La exposición humana a la vacuna oral por accidente, debe comunicarse a las autoridades sanitarias. Por el contrario las citadas vacunas inyectables accidentalmente aplicadas a un humano, no constituyen un riesgo para infección rábica.

Respecto de las vacunas orales para zorros (OVF) y tras desarrollar desde 1986 un planteamiento común estratégico en la C. Europea, se han comercializado va-

cunas: a) de virus atenuados con cepa de virus rábico (SAD-B-19). Hoy personas expuestas accidentalmente a esta vacuna deben ser tratadas con vacunas convencionales para uso humano inactivadas, ya que daría inmunidad cruzada; b) nueva vacuna atenuada también pero con patogenicidad abolida por mutación del residuo arginina en la posición 333 de la glicoproteína viral; y c) vacuna tipo recombinante en *vaccinia* que expresa glicoproteína rábica (VRG), con alta eficacia, segura, efectiva, que conteniendo el biomarcador de tetraciclina, esta siendo utilizada mayoritariamente y es dispensada en ciertos territorios europeos desde helicópteros como cebos.

Inmunogenicidad y eficacia

Ambas son excelentes en el preparado vacunal HDCV que induce respuesta protectora de anticuerpos específicos frente a virus *serotipo 1 clásico* rábico y también frente a los otros serotipos (especialmente frente a los *serotipos EBL-1 y EBL-2*, productores estos últimos de la rabia humana transmitida desde murciélagos insectívoros de interés en España). En la serie primaria con esta vacuna, se alcanzan títulos de anticuerpos específicos neutralizantes en el 100% de los vacunados por vía IM con 1,0 mL, a partir de la tercera inyección de vacuna. Se aceptan como «nivel mínimo aceptable de seroprotegido» en el suero del paciente: a) por la OMS, los títulos por encima de 0,5 UI/mL; b) por los CDC (EE.UU.) los títulos de neutralización > ó igual a 1/5 por el Test Rápido de Inhibición de Focos Fluorescentes en cultivos celulares (RFFIT); y c) por la Comisión de Laboratorios de Referencia y Expertos del Institut Pasteur (Francia) el título mínimo para la protección mediante ELISA es de 1 UE/mL. (UE/mL. = UI/mL.). En los tres casos han de valorarse los títulos 3-4 semanas después del inicio de la serie básica, en su caso.

Tras la vacunación completa, suelen mantenerse títulos significativos protectores durante al menos 2 años.

Se han descrito fracasos clínicos en cuatro circunstancias: 1) retraso en la aplicación del tratamiento de inmunoprofilaxis; 2) fallo en el protocolo de limpieza de heridas; 3) utilización de esquemas subóptimos de vacunación; y 4) omisión de la inmunización pasiva con IGR en su caso.

Recomendaciones

No está conformada como vacunación sistemática en calendario, pues sus indicaciones son limitadas (Tabla 4) y las podríamos así agrupar en: vacunación preexposición (para situaciones con previsible exposición), y para casos en los que ya se ha producido una exposición con riesgo de infección y que denominaremos postexposición:

1. *Vacunación pre-exposición*

Grupo I (Riesgo profesional):

- Personal de laboratorio que trabaja con virus rábico (en Centros de Referencia).
- Personal de ciertas Unidades asistenciales (Urgencias, UVI, Neurología, Electrofisiología, Anatomía Patológica...) que puedan atender enfermos positivos (especialmente Melilla y Ceuta).
- Personal que trabaja, en actividad laboral que implique alto riesgo como clínicas veterinarias, cuidadores de animales, cazadores, trabajadores de zoológicos, espeleólogos, granjeros que viajan a zonas endémicas, conservacionistas y cuidadores de murciélagos, y servicio de protección de la naturaleza.
- Personal municipal de Centros de Protección animal y lazeros.

Grupo II:

- Viajeros adultos y niños que van a permanecer más de un mes, en países con alta enzootia en animales caninos o felinos.
- Viajeros con destino a países de alta enzootia de rabia vulpina, que independientemente del tiempo de estancia, realicen actividades especiales como escaladores y montañeros.
- Viajeros adultos y niños a áreas enzoóticas con alto riesgo, en las que además existe dificultad de accesibilidad a los Servicios Médicos (Diagnóstico y Tratamiento) y donde los programas de vigilancia de rabia en animales domésticos dejan que desear. Niños viajeros o discapacitados que no puedan, observar distancias aconsejables frente a animales, o expresar que han sido mordidos.

La edad mínima para vacunar a los niños será de 1 año.

Es conveniente advertir a los viajeros, que ellos deben solicitar inmediatamente tras una agresión animal, un tratamiento local de la herida y vacunación específica después de este contacto animal, aunque hayan recibido en el pasado dosis de vacuna antirrábica humana. Una historia pasada de vacunación preexposición ya registrada como antecedente en la historia clínica de un individuo y que es mordido posteriormente, no elimina la necesidad de profilaxis después de esta exposición si se produjera, y debe realizarse conforme se expone en adelante.

2. *Vacunación post-exposición, tras mordeduras o picaduras por animales o murciélagos insectívoros agresores, con exposición menor o mayor*

Debe prestarse especial atención ante mordeduras, lamidos sobre heridas de la piel por perros o gatos o pequeños mamíferos, y ante picadura por ataque de murciélago insectívoro o de hematófago (vampiro) que presente comportamiento agresivo sin provocación. En las Comunidades donde, no se han declarado casos de rabia animal o en murciélagos durante años, la inmunoprofilaxis de rutina no es habitualmente aplicada y es lo excepcional, aunque todo caso debe ser valorado por el médico individualmente y así lo deben regular las Autoridades Sanitarias de la

Comunidades Autónomas y de Sanidad Exterior y de las Ciudades Autónomas de Melilla y Ceuta.

Lo normal es someter a los animales perros y gatos agresores a observación individual por Veterinaria (y en ciertos casos incluso por Orden Judicial), durante los diez días consecutivos a partir de la mordedura o agresión. En el caso de murciélagos (que han de matarse) o de perros u otros animales mordedores (que mueran o sean sacrificados por eutanasia), se tomarán con guantes y especial precaución sus muestras cerebrales para envío (en condiciones de bioseguridad) y para análisis específico y urgente, en alguno de los Centros de Referencia en España como son los de Zaragoza, Valencia, Málaga o Instituto Carlos III de Madrid.

Tabla 4. Pautas de vacunación antirrábica

Vacuna (Laboratorio)	Indicación de administración	N.º Dosis / Intervalo	Dosis refuerzo
Antirrábica® (Aventis-Pasteur)	Postexposición	5 dosis de 1 mL, vía IM en fosa supraespinosa o deltoides los días 0, 3, 7, 14, y 28. Al día 0 aplicar IGR, 20 UI/Kg IM (en su caso).	2 dosis de 1 mL vía IM los días 0 y 3, si hay nuevas lesiones «postexposiciones».
Antirrábica® (Aventis-Pasteur)	Preexposición ⁽¹⁾	3 dosis de 1 mL, vía IM en los días (0), (7), y (21-28).	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dosis de 1 mL IM al año. • 1 dosis de 1 mL IM cada 3 años si persiste el riesgo⁽¹⁾.

(1) Para dosis de refuerzo ver categoría de riesgo: a) **continuo** (dosis de refuerzo **sí**, tras serología cada 6 meses, baja el título por debajo del nivel aceptable de seroprotección); b) **frecuente** (dosis de refuerzo **sí**, tras serología cada 2 años baja el título); c) **infrecuente** (dosis de refuerzo **no** son necesarias); d) **rara** (dosis preexposición **no** necesita)

2.1. Tratamiento local de la herida

Tras el contacto con el animal rabioso o sospechoso, se debe de forma inmediata lo antes posible tras la exposición y como actuación urgente médico-quirúrgica de importante repercusión, proceder en todos los casos al tratamiento local de la herida lo antes posible y posteriormente a la aplicación de la inmunoprofilaxis activo-pasiva según cada caso y conforme a lo contenido en la **Tabla 5** en la que recogemos la «Guía para el tratamiento postexposición frente a la rabia».

Es fundamental el tratamiento local de la herida lo antes posible, procediendo al lavado intenso, a chorro y con agua jabonosa, al menos 5 minutos, retirando todo cuerpo extraño y las zonas desvitalizadas. Debe eliminarse completamente el jabón después de ello, para evitar que este neutralice las sales de amonio cuaternario con el que mediante irrigación puede procederse posteriormente a la desinfección de la he-

rida. En su defecto puede aplicarse como antiséptico alcohol etílico de 70.º ó solución acuosa al 10% de povidona yodada (Betadine® amarillo). No debe suturarse la herida. Se realizará según proceda, profilaxis antitetánica ó con vacuna Td, y se aplicará en su caso antimicrobiano (amoxicilina-ac.clavulánico) para prevención de otras infecciones por la mordedura.

2.2. Inmunoprofilaxis

Después de este tratamiento local, en las Categorías lesionales II y III, se aplicará la inmunoprofilaxis derivada de la Clasificación de la lesión del paciente de acuerdo con la **Tabla 5**.

Tabla 5. Guía para el tratamiento post-exposición frente a la rabia. Comité expertos rabia. OMS 1992

Categoría	Tipo del contacto con animal domestico o salvaje, sospechoso de rabia ⁽¹⁾ o con rabia confirmada o huído no observable	Tratamiento recomendado
I No exposición	<ul style="list-style-type: none"> • Tocar o alimentar animales • Lameduras sobre la piel intacta 	1. Ninguno (si se tienen datos ciertos de las circunstancias de exposición)
II Exposición Menor	<ul style="list-style-type: none"> • Mordisco de piel descubierta • Arañazos/erosiones leves sin sangrar • Lameduras sobre rotura piel 	1. Tratamiento inmediato y correcto de la herida. y 2. Vacunación inmediata ⁽²⁾
III Exposición grave ⁽⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender si el animal sigue sano tras 10.º día de observación Veterinaria ⁽³⁾ • Suspender si las muestras analizadas del animal son negativas, en diagnóstico directo en Lab. Referencia • Mordeduras o arañazos transdérmicos sencillos o múltiples • Contaminación de membrana mucosa con saliva (lameduras) 	1. Tratamiento inmediato y correcto de la herida y 2. Vacunación inmediata (suspender igual que en Categoría II) y 3. IGR lo antes posible

- (1) La exposición a roedores, conejos y liebres rara vez requiere tratamiento específico.
- (2) En zonas de bajo riesgo se puede retrasar el inicio del tratamiento si el animal (gato o perro) es observado por Veterinario.
- (3) Período de observación veterinaria para perros y gatos; los demás animales y los murciélagos agresores en todo caso, deben ser sacrificados con especial precaución, para su estudio inmediato en Laboratorio de Referencia. Lo mismo debe hacerse de forma eutanásica en perros y gatos observados que iniciaran presentación de signos o síntomas de enfermedad.
- (4) Ha sido descrita también tras la ingesta de leche no pasteurizada ni esterilizada de animal que días después desarrolló rabia.

No son contraindicaciones dado el balance beneficios/ riesgos, tras lesiones e indicación, el embarazo, la lactancia, la edad < 1 año, ni la terapia de larga duración con altas dosis de corticoides, la inmunosupresión, y la inmunodeficiencia, pero en estos tres últimos casos, habría que hacer siempre control serológico postvacunal.

En caso de quedar indicada (según la **Tabla 5**) la aplicación de IGR de origen humano, se aplicará a la dosis de 20 UI/Kg/peso, para cualquier edad, incluidos los niños. La mayoría de la dosis, que será única, debe ser infiltrada en la herida y su zona periférica, y algún pequeño volumen se inyectará IM, pero en sitio distante del de la aplicación de la vacuna. Para las heridas importantes con múltiples localizaciones, puede diluirse el vial de IGR en suero salino al 1/3 para con este mayor volumen (6 mL), infiltrar en los varios lugares lesionados. Provee rápida protección y persiste corto período de tiempo (vida media 21 días).

Categoría I: «Contacto con animal doméstico o salvaje sospechoso de rabia o con rabia confirmada o que no es posible su observación por fuga del animal o paradero desconocido, del tipo **tocar o alimentar animales y las lameduras sobre piel intacta**».

Categoría II: «Contacto con animal doméstico o salvaje sospechoso de rabia o con rabia confirmada o que no es posible su observación por fuga del animal o paradero desconocido, del **tipo mordisco de piel descubierta, o arañazos o erosiones leves sin sangrar, o lameduras sobre piel rasgada**».

Categoría III: «Contacto con animal doméstico o salvaje sospechoso de rabia o con rabia confirmada o que no es posible su observación por fuga del animal o paradero desconocido, del **tipo mordeduras, arañazos transdérmicos sencillos o múltiples, o contaminación de la membrana mucosa con saliva (lameduras) así como picaduras de murciélagos**.

Dado que los niños en ocasiones no pueden definir las circunstancias de la agresión o exposición, se podrán aplicar en ellos las recomendaciones propias de las *categorías II ó III* y se iniciarán inmediatamente.

Puesto que se han presentado períodos de incubación largos, los pacientes a evaluación y clasificados como a tratar, deben someterse a tratamiento, aún meses después de haber sido mordidos si estuviesen en una zona geográfica de riesgo y como si el contacto fuese reciente. Las Autoridades Sanitarias tendrán información enzoótica de la zona geográfica y los parámetros a valorar para la actuación específica son: naturaleza del contacto, presencia de rabia en la zona o de donde procediese el animal, especie de animal involucrado, vacunación y estado clínico del animal, vacuna en su caso a éste aplicada, y posibilidad de observación del animal por un veterinario «durante diez días» (en Gran Bretaña exigen 15 días). Debe registrarse en todo caso lesional, la localización geográfica detallada del accidente, el tipo de animal agresor, circunstancias de la exposición con o sin provocación, el detallado registro del animal (identificación en su caso con microchip), nombre, dirección y teléfono de la persona a cargo del animal, estado vacunal, análisis con certificación de sangre para confirmar

su inmunidad y registrar la observación llevada a cabo sobre éste. En caso de «perros, gatos y hurones» se puede aplicar lo descrito como observación por el veterinario, pero a la aparición del primer síntoma, se procederá al sacrificio eutanásico del animal y sin refrigeración de la muestra, se procederá al estudio analítico oportuno. En caso de «otros animales» será objetivo, la captura con medidas de precaución y siempre la obtención después de muerto, de muestras de cabeza o cerebro (en caso de animal pequeño se enviará íntegro todo él), para análisis en Laboratorio de Referencia.

Ha sido muy interesante para países como España libre de rabia animal, el Informe KENNEDY (Gran Bretaña 1998) del Grupo de Expertos en Cuarentena, que han propuesto la sustitución del «esquema clásico de control» de animales en fronteras, por el basado en la utilización de las nuevas vacunas para perros, gatos y otros animales en el caso de importación. Han propuesto a través del Pet Travel Scheme (PETS) su aplicación, y ha quedado aprobada desde 28-Feb-2000 para todo animal que vaya a ser importado a ese país. Solo ingresarán, aquellos animales con perfecta identificación mediante microchip, vacunados frente a la rabia, con test analítico de sangre confirmando su inmunidad, tratados frente a ciertos parásitos y con la certificación veterinaria acreditativa de todo ello. El esquema de control de estos animales en las fronteras de España, le dicta el Estado (Ministerios de Agricultura y de Sanidad y Consumo-Sanidad Exterior).

Pautas y vía de administración

Vacunación pre-exposición

Debe ser ofrecida a quienes tienen potencialmente alto riesgo de contacto con animales rabiosos. En todo caso, desde el punto de vista médico preventivo laboral, es obligatorio este ofrecimiento por parte del empresario a sus trabajadores que pudieran quedar laboralmente expuestos a este riesgo biológico viral, ya que legalmente este agente infeccioso está clasificado como de Categoría 3, según Real Decreto 664/1997, al igual que en toda la C.E.

Para los grupos señalados mas arriba tendríamos:

Grupo I

Esquema vacunal de TRES DÍAS con 3 dosis por vía intramuscular IM con 1 mL. de vacuna HDCV a aplicar, en los días cero (0), siete (7), y veintiuno hasta veintiocho (21-28). **Tabla 4.**

Si existe exposición continuada de tipo profesional o se tiene importante patología base, edad avanzada, o se está en tratamiento de larga duración con ciertos fármacos o hubo antecedente de grave reacción a una dosis previa y no en otros casos, se recomienda la determinación de anticuerpos neutralizantes cada 6 meses (trabajos con virus vivos en laboratorios, centros de producción de vacunas y Laboratorios diagnósti-

cos de Referencia) ó cada 24 meses (según caso); así como la administración de una dosis de recuerdo, cuando los títulos sean inferiores a 1 UI/mL por ELISA ó < 1/32 por test de RFFIT. Se puede aplicar dosis de recuerdo cada tres años en función de la persistencia del riesgo. Se extenderá Certificado de Vacunación expresando tipo vacunal, dosis, vía de administración, fabricante, lote y titulación de anticuerpos con resultado y técnica si se practicó. En caso de riesgo de tipo profesional, todo debe quedar registrado en la historia clínica de Salud Laboral y en el protocolo sanitario específico de riesgo biológico. No deben vacunarse de este grupo los inmunocomprometidos.

Grupo II

Esquema vacunal de TRES DÍAS con 3 dosis por vía intramuscular IM con 1 mL de vacuna HDCV a aplicar en los días cero (0), siete (7), y veintiuno hasta veintiocho (21-28), esto es en un mes antes de la salida. La primera dosis de recuerdo se aplicará a los 12 meses con una dosis intramuscular y a partir de aquí se genera habitualmente inmunidad de larga duración. En adelante se puede aplicar dosis de recuerdo cada tres años en función de la persistencia al riesgo de exposición. (Tabla 4). Algunas autoridades aceptan protección de hasta 5 años, tras las cuatro dosis anteriores.

En caso de viajeros, estas tres dosis de vacuna antirrábica (en 1 mes) deben ser aplicadas antes de la salida. Si se precisa quimioprofilaxis antipalúdica y para evitar interferencias medicamentosas entre preparados, deben administrarse después de la vacunación, mefloquina o fosfato de cloroquina, u otros fármacos valorando que el tiempo de calendario lo permita; si esto no es posible podrá simultanearse, ya que la vacuna que ha sido aplicada IM, permite un margen de seguridad a estos fármacos. Esta administración simultánea no está indicada cuando se administró el esquema vacunal con aplicación de dosis intradérmicas (ID), pues estos quimioterápicos inhiben la respuesta inmune a la vacuna, como se estima posible con otros antipalúdicos. Si se manejan las vacunas PCEC o RVA todo es igual. Debe tenerse presente que la vacunación preventiva en la historia clínica y profesional de una persona o niño, no exime de una inmunoprofilaxis curativa que como postexposición, debe ser aplicada lo antes posible, en caso de exposición específica cierta o sospechosa. Se extenderá Certificado de Vacunación expresando tipo vacunal, dosis, vía de administración, lugar anatómico de aplicación, fabricante y lote. **Tabla 4.**

Vacunación post-exposición, tras mordeduras o picaduras con exposición menor o mayor de animales o murciélagos insectívoros agresores, y siempre tras el tratamiento correcto local de la herida

A) Individuos previamente inmunizados con vacuna

Se aplicará a los individuos lesionados, con características que les permita quedar contemplados en los supuestos siguientes A.1, A.2 y A.3.

1. Esquema vacunal de DOS DIAS con 2 dosis por vía intramuscular IM con 1 mL. de vacuna HDCV a aplicar en los días cero (0), y tres (3), esto es con un intervalo de 72 horas. En estos casos no es necesario aplicar IGR.
 - A.1) Lesionado actual y con antecedentes en historia clínica de vacunado completo pre ó postexposición con HDCV o PCEC o RVA.
 - A.2) Lesionado actual y en el que analizado su suero para anticuerpos anti-rábicos, existe título suficiente de anticuerpos neutralizantes derivados de «vacunación completa con vacuna diferente a HDCV o PCEC o RVA.», según antecedentes de historia clínica.
 - A.3) Lesionado actual y en el que analizado su suero para anticuerpos anti-rábicos, existe título suficiente de anticuerpos neutralizantes derivados de vacunación con «esquema no estandard, pero con vacuna HDCV o PCEC o RVA.», según antecedentes de historia clínica.
2. Esquema vacunal de CINCO DÍAS. En todos los demás casos no contemplados arriba, (de individuos previamente vacunados de rabia), se debe aplicar esquema de 5 dosis por vía intramuscular IM con 1,0 mL. de vacuna HDCV en los días 0, 3, 7, 14, y 28 y con IGR además el día 0, como comentamos en el próximo apartado. Puede obtenerse una muestra de suero, antes de aplicar la IGR y vacunar entonces, y si se obtiene resultado con título suficiente, suspender después de la segunda dosis vacunal.

B) Individuos NO vacunados previamente frente a la rabia

Tras la exposición, administración de profilaxis postexposición (PEP) lo antes posible de IGR y vacunación específica intramuscular (IM) con HDCV (o en su defecto PCEC o RVA).

1. Esquema vacunal de CINCO DÍAS con 5 dosis por vía intramuscular IM con 1 mL. de vacuna HDCV a aplicar en los días cero (0), tres (3), siete (7), catorce (14) y ventiocho (28). En estos casos es necesario aplicar IGR el mismo día cero (0) y en todo caso nunca después del día octavo de iniciada la vacunación. No es necesaria la titulación de anticuerpos. Véase la **Tabla 4**. En países terceros si en ellos hubo asistencia por este motivo, debe obtenerse por escrito todo detalle de la IGR y de la vacuna recibida (nombre, fabricante, tipo de dosis y fechas de vacunación y direcciones incluidas telefónica y e-mail del Centro vacunador). Si se retorna a España, sin esta información tras una mordedura de riesgo, se debe evaluar urgente la opción de comenzar todo, porque la vacunación parcial no previene el desarrollo de una rabia, y en caso de aparición clínica, sería en todo caso con evolución mortal. Ante dificultades en países terceros para conseguir una vacunación precisada como postexposición, contactar rápidamente con el Consulado o Embajada Española más próxima.
2. Otro esquema aceptado es el llamado IM-ABREVIADO-MULTISITIO que lo es con esquema vacunal de TRES DÍAS (2+1+1) con 4 dosis por vía intra-

- muscular IM con 1 mL. de vacuna HDCV a aplicar en los días cero (0), siete (7) y veintiuno (21), pero en este esquema, se aplican dos dosis en zona intramuscular distinta el día (0), y una sola dosis intramuscular cada uno de los días (7) y (21). En estos casos es necesario aplicar IGR el mismo día cero (0).
3. Debe conocerse que existe otro esquema aceptado por algunos países occidentales y para solo algunos preparados vacunales, (no para los PCEC ni RVA) con aplicación por VIA INTRADÉRMICA (ID) (lo que reduce el volumen de vacuna administrada a 0,1mL.) y llamado ID-MULTISITIO, que lo es con esquema vacunal de CUATRO DÍAS, y de 14 dosis ID.
Si utilizamos vacuna HDCV tendríamos que aplicarla en los días cero (0), siete (7), ventiocho (28) y noventa (90), con esquema 8+4+1+1 que significan ocho dosis el día cero (0) ID en ocho lugares distintos (sobre piel de regiones deltoideas derecha e izquierda, sobre regiones supraescapulares, sobre regiones anterolaterales de los muslos, y sobre regiones de los cuadrantes inferiores del abdomen; cuatro dosis el día siete (7) ID en cuatro lugares distintos (sobre piel de las mismas zonas arriba citadas pero unilateralmente); una dosis el día ventiocho (28) ID (sobre piel de región deltoidea unilateral); y una dosis el día noventa (90) ID (sobre piel de región deltoidea unilateral). En estos casos es necesario aplicar la IGR.
Este esquema ID-MULTISITIO para tratar niños y adultos en España, no es recomendado por el Ministerio de Sanidad.

Reacciones adversas

Con la vacuna HDCV son raras las reacciones en los pacientes vacunados. En general pueden ser locales (30-75%) y en este caso pueden aparecer dolor, eritema, prurito, edema discreto de 24-48 horas de duración. Por el contrario, pueden en menor porcentaje aparecer reacciones sistémicas (5-40%) y en este caso puede aparecer fiebre de 38°C de 24 horas de duración, cefalalgias, náuseas, mialgias, vértigos, cuadro focal neurológico transitorio o síndrome de Guillain-Barré de buena evolución y pronóstico (como se ha descrito en 3 casos en EE.UU. con duración de 12 semanas y en Noruega). Las complicaciones neurológicas se cifran entre 1/150.000 y 1/500.000 dosis aplicadas. No se ha establecido una relación nítida causal, entre la vacuna HDCV y estas reacciones adversas graves.

En ocasiones tras la aplicación de las dosis de refuerzo, han aparecido reacciones leves de hipersensibilidad en el 1% de los casos, con fiebre discreta durante 24 horas y astenia asociada. Se han descrito reacciones parecidas (like), a las mediadas por inmunocomplejos, al recibir dosis de refuerzo de HDCV después de 2 y hasta 21 días de su aplicación, presentándose urticaria generalizada, artralgias, angioedema, fiebre, náuseas, vómitos y malestar general, siendo cuadro raro tras la primovacunación. Parece estar más relacionado con las dosis de refuerzo, pareciendo estar ello ligado a la síntesis de IgE frente a la albúmina humana, que pudo alterarse por la pequeña can-

tividad de betapropiolactona contenida para la inactivación en la vacuna HDCV. Estas reacciones anafilácticas se han registrado en 1/10.000 dosis. Iniciada la PEP no debe ser interrumpida porque aparezcan leves o moderadas reacciones sistémicas con la vacuna.

Ante complicaciones por la vacuna HDCV, se puede cambiar al preparado vacunal RVA (adsorbido) y seguir con el mismo esquema, por generar menos efectos adversos. La hipotética administración de corticoides plantea problemas, pues estos inhiben la respuesta inmunitaria.

En vacunados fuera de España, los efectos secundarios que pudieran seguir a la administración de preparados vacunales (con distintas composiciones al comercializado aquí), y probablemente por neuroparalíticos contenidos en vacunas preparadas a partir de cerebro de ratón lactante (Fuenzalida-Palacios al uso en Sudamérica), podrían confirmarse mediante la prueba de detección de anticuerpos a la proteína básica de mielina. Las vacunas que no contienen tejido nervioso son las HDCV, PCEC, RVA (estas tres al uso en países occidentales), PDEV y PVRV.

Por otro lado a veces la administración simultánea de IGR (de origen humano), puede producir localmente dolor y febrícula de corta duración, no imputable a la vacuna.

Actuación en casos especiales

Vacunación de contactos

Ante la aparición de un caso sospecho humano, debe procederse al ingreso inmediato, con notificación a la Autoridad Sanitaria. Es enfermedad de declaración urgente y con datos epidemiológicos básicos (EDO más DEB) a la Autoridad Sanitaria de la respectiva Comunidad Autónoma (Real Decreto 2210/1995). Se instaurará precauciones de aislamiento del paciente, del tipo «Precauciones Universales» y «Aislamiento Estándar», con especial atención a su saliva (suele requerirse ventilación mecánica y sedación), LCR, sangre, muestras biópsicas y se manejará todo con guantes, gafas y mascarillas como barreras mecánicas frente a sus líquidos biológicos. Deben estudiarse las posibles fuentes de infección. Han de instaurarse medidas de control en salud pública y veterinaria por la Autoridad Sanitaria respecto de movimientos de animales, censos y vacunas, así como en su caso respecto de trasplantes de órganos y tejidos humanos. Se revisará rigurosamente si lo hubo, su protocolo clínico postexposición. Realizado detenidamente el listado los individuos-contacts por mordeduras del enfermo o en los que una herida o membrana mucosa hubiese sido contaminada con saliva, LCR o muestra biópsica del paciente, deben recibir a la mayor brevedad (PEP), tratamiento con inmunización mixta activo-pasiva. El embarazo no es una contraindicación para vacunar en caso de necesidad de PEP. Tanto para la edad pediátrica como adultos, las dosis vacunales para pre y postexposición

son iguales, sin embargo para la IGR deben aplicarse dosis en relación al peso, esto es 20 UI./ kg pero para la postexposición categoría III.

Inmunoprofilaxis pasiva

Se dispone en el mercado de inmunoglobulina hiperinmune antirrábica de origen humano (IGR), obtenida a partir de plasma de donantes inmunizados contra la rabia, que debe aplicarse a dosis de 20 UI/kg de peso corporal.

En España, el preparado Imogan[®] (Aventis Pasteur) contiene 150 UI. antirrábicas por 1 mL., Se presenta en viales de 2 mL. (300 UI) con glicocola y cloruro sódico para isotonicidad y mercuriolatosódico 0,001 gramos como conservante. Se ha de mantener en refrigerador a +2°C/+8°C y al abrigo de la luz. Debe prestarse especial atención a su aplicación en dosis única siempre infiltrada, perilesional e intramuscular IM en masa diferente, a la de aplicación de la vacuna y con jeringuilla y aguja distintas. Nunca se aplicará intravenosa por riesgo de shock. Los pacientes deben ser observados durante 20 minutos tras la administración.

Se debe aplicar simultáneamente con la primera dosis vacunal antirrábica del día cero (0), en el caso de «profilaxis postexposición». Ante esta indicación, en caso de que faltase uno de los preparados, se inicia con el que se disponga (vacuna HCDV o inmunoglobulina IGR) y se completará el tratamiento con ambos, tan pronto como sea posible y de forma urgente tras la exposición, sin tener en cuenta el intervalo entre inicio de tratamiento y exposición. Si ha pasado el día octavo desde iniciada la vacunación, y aún no se aplicó IGR ya debe valorarse el no aplicar esta última.

No se deben aplicar más dosis de la recomendada, para evitar la neutralización de antígenos vacunales, por los anticuerpos específicos administrados pasivamente por la IGR.

La inmunización mixta pasivo-activa, confiere títulos de anticuerpos específicos adecuados en el tiempo, para una eficaz protección postexposición y de ellos los aportados pasivamente por la IGR, dan títulos protectores sólo durante unas 3 semanas.

Está contraindicada en los pacientes con antecedentes de sensibilización a los componentes del preparado. Se administrará en caso de indicación formal en embarazadas, aunque no hay ensayos controlados. Como efectos adversos pudieran presentarse fiebre, eritema y dolor local.

Otras consideraciones prácticas

Todas las personas (salvo las excepcionalmente vacunadas) de vacaciones en España y especialmente en el litoral sur y oriental de la Península, pueden estar expuestas a mordeduras por murciélagos insectívoros afectados por cepas de virus rábico de

murciélagos, a los que son susceptibles generalmente, por lo que ante toda agresión de cualquier murciélago a niños y adultos, deben ser éstos tratados como urgencias pediátricas o médicas, para valorar y en su caso deducir, su tratamiento específico con inmunoprofilaxis completa mixta activo y pasiva antirrábica, tras tratamiento de la herida local y al tiempo declara y consultar con las Autoridades Sanitarias competentes. Especial atención debe prestarse a las desapercibidas, y en ellas debe iniciarse el tratamiento siempre que exista la probabilidad de contacto con saliva.

De igual forma, los niños y adultos mordidos (origen canino o felino) en las Ciudades Autónomas españolas en el norte de África (Ceuta y Melilla), deben ser rigurosamente atendidos para prevención de rabia.

Los niños y adultos mordidos, arañados, erosionados levemente, lamidos sobre piel rasgada o contaminados en membranas mucosas con saliva por lameduras, en los núcleos urbanos o rurales de toda España, deben atenderse de forma urgente en su lesión local y se tratará cada caso, según fijen las Autoridades Sanitarias de cada Comunidad Autónoma y de acuerdo con la vigilancia enzoótica.

En base a la legislación española RD 1854/1993 de 22-octubre y OM de 7/febrero/1996, quienes hayan sido inmunizados con vacuna antirrábica, no podrán efectuar donación de sangre, hasta haber pasado un año tras la exposición al riesgo. Quienes hayan recibido IGR de origen humano, no podrán efectuar donación de sangre hasta completar los doce meses tras su aplicación, y si hubieran recibido en el extranjero IGER (de origen equino), observarán una cuarentena durante un período de tres meses. Por R.D. 62/2003 de 17/enero se modifica el Comité Científico para la Seguridad Transfusional y Comisiones de Hemoterapia (al quedar modificado el art.19 del vigente R.D.1945/85 de 9/octubre por el que se regula la hemodonación y los bancos de sangre).

Un niño o adulto expuesto accidentalmente en casas o consultas de veterinarios a preparados vacunales de perros y gatos con «virus vivos modificados», no tienen riesgo de contraer rabia. No está recomendada dosis vacunal alguna con HDCV o RVA.

Se ha comprobado que la inmunoglobulina antirrábica de origen animal equina (IGER), puede causar reacciones adversas hasta en un 6%, pese a efectuar prueba de sensibilidad pre-administración, por lo que debe evitarse su empleo.

Cuando no se dispone de IGR (de origen humano) y se desean alcanzar títulos de anticuerpos específicos de forma precoz (pero de manera activa), se puede optar por la pauta vacunal intramuscular IM rápida, denominada «2+1+1» y que hemos referido más arriba como IM-ABREVIADO-MULTISITIO.

Cuando excepcionalmente haya de vacunarse a alguien con vacunas de otros virus vivos atenuados (como varicela o sarampión) y se les haya antes aplicado inmunoprofilaxis pasiva antirrábica con IGR por vía IM con 20 UI/Kg (22mg de IG/Kg), debe tenerse presente que el intervalo de tiempo recomendado para poder aplicar

después, estas vacunas vivas atenuadas, es de 5 meses para la vacuna de varicela y de 4 meses para la vacuna de sarampión. Si por el contrario, con anterioridad se aplicaran estas vacunas, para la administración posterior de cualquier IG, se establece un intervalo de 2 semanas en ambos casos, pero como la IGR (antirrábica), sería de urgencia el día cero (0) de la mordedura o agresión de categoría III, hay que aplicarla cuando se necesite y luego en su momento reconsiderar posible nuevas dosis de varicela o sarampión.

El Comité de Expertos en Rabia de la OMS recomienda que todos los perros sean sometidos a vacunación primaria a la edad de 3 meses y a una vacunación de refuerzo cada uno o tres años después, según el preparado vacunal administrado y de acuerdo con la ficha técnica del laboratorio fabricante. En algunos casos serían necesarias campañas de vacunación comunitaria a animales, para mantener un nivel de inmunización como mínimo del 70% de la población canina durante todo el año.

La Orden del Ministerio de Agricultura (APA) 2405/2002 de 27/septiembre, crea el Comité Español de Identificación Electrónica de animales, mediante tecnología de radiofrecuencia y podrá utilizarse como método oficial de identificación para diferentes especies.

Los pediatras y los equipos de EPS (Educación Para la Salud) de los Centros de Atención Primaria, deben informar detalladamente a los padres, profesores y niños sobre algunos aspectos: a) que estos eviten provocar o intentar atrapar animales vagabundos (perros y gatos), y con todos los errantes evitar su contacto, y para inculcarles la necesidad de que los animales domésticos deben estar vacunados y controlados por los veterinarios. Recordar si se llevan animales domésticos a un viaje, que debe tenerse registrada su vacuna al día, y guardar el animal bajo control para evitar contactos con otros animales domésticos o salvajes. Debe evitarse el contacto directo del animal con todo animal desconocido doméstico o salvaje. No se debe alimentarse ni acariciar a los animales, y tampoco dejar en el suelo residuos abiertos; b) respecto a murciélagos, se debe informar sobre el peligro de su contacto, explicar que no hay que tocar ni coger murciélagos aunque parezca que no vuelen, y que pueden entrar en los domicilios a través de ventanas o chimeneas y se debe prevenir la entrada de murciélagos en las habitaciones donde se pernocta. Los niños están cuatro veces más a riesgo que los adultos y los varones más que las mujeres. Si aparecen muertos no recoger o tocar, y avisar a los Servicios Municipales. Evitar el contacto directo de ellos con los animales domésticos. Ante agresión o contacto con saliva de murciélagos acudir a atención médica para evaluación clínica y conocimiento de autoridades sanitarias. Las mordeduras o agresiones pueden pasar desapercibidas, y por ello se debe iniciar siempre el tratamiento específico ante la posibilidad de que hubiese existido contacto con saliva y mordeduras. La autoridad sanitaria debe ordenar la captura protegida para identificación y posterior análisis. Y el envío de la muestra será de acuerdo a las normas rigurosas del Laboratorio de referencia, que debe haberlas fijado con antelación.

Bibliografía

- BADILLA X et al. «Human rabies: a reemerging disease in Costa Rica?». *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (6): 721-723.
- Canadá Communicable Disease Report. «La rage humaine au Canadá (1944-2000) cas de rage humaine a Montreal (Quebec)». *CCDR* 2000; 26: 209-211.
- CDC. «Human Rabies. Washington 1995». *MMWR* 1995; 44: 625-627.
- CDC. «Human Rabies. Virginia 1998». *MMWR* 1999; 48: 95-97.
- CDC. «Human rabies prevention-United States, 1999: Recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1999; 48: 1-21.
- CDC. «Human Rabies 2000». *MMWR* 2000; 49: 1111-1116.
- CDC. Rabies in Beaver. Florida 2001». *MMWR* 2002; 51: 481-482.
- CDC. «Human Rabies. California 2002». *MMWR* 2002; 51: 686-688.
- CDC. «Human Rabies. Tennessee 2002». *MMWR* 2002; 51: 828-829.
- CDC. «Human Rabies. Iowa 2002». *MMWR* 2003; 52: 47-48.
- CDC. «Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2003. NASPHV». *MMWR* 2003; 52 (RR-5).
- CDC. «Nonfatal dog bite-related injuries treated in Hospital emergency Department-U.S.2001». *MMWR* 2003; 52: 605-610.
- Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio Sanidad y Consumo. Protocolos EDO. Madrid. 1996. Protocolo de Rabia XXIX: 1-4.
- DGSP. Resolución de 24-1-1994, D.G. de Salud Pública de Andalucía. Normas relativas a la vigilancia epidemiológica para la prevención de la rabia. B.O.J.A. de 1-Febrero-1994.
- DIETZSCHOLD B, FABER M, SCHNELL MJ. «New approaches to the prevention and eradication of rabies». *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 399-406.
- Editorial Team. «Decline in rabies cases in Europe 1990-2002». *Eurosurveillance weekly* 2003; 7 (25).
- GIBBONS RV. «Cryptogenic rabies, bat and the questions of aerosol transmission». *Ann Emerg Med* 2002; 39: 528-536.
- HAUPT W. «Rabies-risk of exposure and current trends in prevention of human cases». *Vaccine*. 1999; 17: 1742-9.
- KREBS JW, MONDUL AM, et al. «Rabies Surveillance in the U.S. during 2000». *J Am Vet Med Assoc* 2001; 210: 1687-1699.
- KREBS JW, NOLL HR, RUPPRECHT CE, CHILDS JE. «Rabies Surveillance in the U.S. during 2001». *J Am Vet Med Assoc* 2002; 211: 1690-1701.
- MESSENGER SL, SMITH JS, RUPPRECHT CE. «Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the U.S.». *Clin Infect Dis* 2002; 35: 738-747.
- OMS. Comité de Expertos de la OMS sobre Rabia. 8.º Informe. Ginebra. OMS. 1992. (Serie Informes Técnicos 824).
- PASTORET PP, BROCHIER B. «Epidemiology and control of fox rabies in Europe». *Vaccine* 1999; 17: 1750-1754.
- POUNDER R. «Bat rabies: all bat handlers should be immunised». *BMJ* 2003; 326: 726.
- SÁNCHEZ SERRANO L, ABELLÁN GARCÍA C, DÍAZ GARCÍA. «Rabia en España. ¿Qué ocurre con la rabia en quirópteros?». *Bol Epidemiol Sem* 2002; 10: 109-111.
- SÁNCHEZ SERRANO L, ABELLÁN GARCÍA C. «The new face of rabies in Spain: infection through insectivorous bats, 1987-2002». *Eurosurveillance Weekly* 2003; 7 (27).
- SERRA-COBO J, ARMENGUAL B, ABELLAN C, BOURHY H. «European bat Lyssavirus infection in Spanish bat populations». *Emerg Inf Dis* 2002; 8 (4): 413-21.

- SVEA. Servicio Vigilancia Epidemiológica Andalucía. «Alertas en Salud Pública: Rabia murciélagos Granada 2003». SVEA 2003; 8 (38).
- TULLU MS, RODRIGUES S, MURAJAN MN, BAVDEKAR SB, KAMAT JR, HIRA PR. «Neurological complications of rabies vaccines». Indian Oediatr 2003; 40: 150-154.
- WIKTOR TJ, PLOTKIN SA, KOPROWSKI H. «Development and clinical trials of the new human rabies vaccine of tissue culture (HDCV) origine». Dev Biol Stand 1978; 40: 3-9.
- WILDE H, BRIGGS DJ, MESLIN FX, HEMACHUDHA T, SITPRIJA V. «Rabies update for travel medicine advisors». Clin Infect Dis 2003; 37: 96-100.
- WHO. «Decline rabies cases in Europe 1990-2002». WER. 2003; 7 (25).
- WHO. «Rabies vaccines». WER. 2002; 77: 109-120.

Recursos en Internet

- <http://www.avma.org/pubhlth/rabcont.asp>
- <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7714.pdf>
- http://www.who.int/health_topics/rabies/en/
- <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/02pdf/acs28-4.pdf>
- <http://www.partnersforimmunization.org/rabies.html>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/rabia.htm>
- <http://www.who.int/inf-fs/en/fact099.html>
- <http://www.rabies.com/>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/kidsrabies/default.htm>
- <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/rabies.htm>
- <http://globalatlas.who.int/globalatlas/interactivemap/rabies/>
- <http://www.who.int/emc/diseases/zoo/slides/>
- <http://www.who.int/vaccines/en/rabies.shtml>
- <http://www.who.int/emc/diseases/zoo/rabies.html>

Preguntas

Es previsible que en alguna Comunidad Autónoma de España podríamos atender a un niño en Urgencias mordido por un murciélagos insectívoro a la caída de la tarde que le ha atacado al cogerlo. ¿Hemos de pensar urgentemente en hacer profilaxis específica contra la rabia?

Sí, es previsible que tuviera como médico que atender urgentemente a un niño con este antecedente y debe conocer que las colonias de murciélagos insectívoros en España, pueden vehicular un virus de la familia del virus rábico, capaz de producir en el mordido, una enfermedad clínicamente indistinguible, cualquiera que fuera de ellos el agente etiológico de esta familia virológica. En nuestro Estado suelen ser las cepas de virus EBL-1 o EBL-2 las que ocasionaran esta rabia de los murciélagos que se transmite al ser humano.

En el caso anterior, ¿podríamos utilizar los preparados vacunales que hay en los Centros de Salud frente a la rabia humana, que habitualmente manejan las ciudades de Ceuta y Melilla en España y que aplican para los mordidos por perros sospechosos de rabia humana?

Cierto, la comunidad entre los antígenos del virus rábico (cepa canina serotipo 1 virus clásico) y los virus de los murciélagos insectívoros (tipos EBL-1 o EBL-2), es manifiesta y afortunadamente, ello permite el que la vacuna actual a utilizar frente a la rabia (mordedura perro sospechoso), sea exactamente la misma, que debemos urgentemente utilizar en el niño mordido por el murciélago sospechoso. De igual forma debe utilizar la inmunoglobulina específica antirrábica de origen humano (IGR), que también se utiliza contra la mordedura de perro sospechoso de rabia, en base al fundamento antigénico antes citado.

La mejor pauta de aplicación profiláctica utilizando la vacuna y la gammaglobulina específica ¿cuál sería para el niño mordido por el murciélago?

Tras la presunción diagnóstica precoz y del tratamiento agresivo local de la mordedura; aplicación inmediata de 1 dosis IGR, 20 UI/ Kg/ de peso por vía IM; y en otra zona IM supraespinosa o deltoides, aplicar de la vacuna HDCV (Antirrábica Aventis-Pasteur uso humano) dosis de 1 mL, primera dosis el día de hoy (llamado cero) y luego 4 dosis adicionales de vacuna de igual forma, los días 3, 7, 14 y 28 respecto del día de la mordedura.

De igual forma debe Declararse a la Autoridad Sanitaria, y facilitar el que en el lugar del accidente, pudiera obtenerse de forma protegida el mamífero insectívoro atacante, para su estudio analítico de cerebro, en un Laboratorio de Referencia de Rabia y manejo con rigor de bioseguridad.

La vacuna actualmente en España a utilizar ¿tiene riesgos neurológicos, por venir preparada por replicación de la cepa vacunal en tejidos neurológicos?

No, la vacuna actualmente al uso en España para humanos, es denominado HDCV (vacuna producida en células diploides de origen humano), en las que se replica la cepa vacunal concreta y que luego se inactiva y muere por betapropiolactona.

No hay pues tejido neurológico en la base de tejido celular en las que los virus se han multiplicado y desde donde las Compañías fabricantes lo elaboran. Precisamente esta nueva forma de preparación en cultivo de células diploides de origen humano y no neurológico, ha contribuido a la enorme seguridad de la vacuna actual al uso en España.

Sarampión, Rubéola y Parotiditis (Vacuna triple vírica)

*Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria
Javier de Aristegui Fernández*

Sarampión

Microorganismo causal

El virus del sarampión es un *Morbillivirus* de la familia de los *Paramyxovirus*, que posee un RNA de 15.894 nucleótidos y polaridad negativa, recubierto de una proteína de nucleocápside para formar una cápside de simetría helicoidal que se recubre, a su vez, de una membrana proteolipídica que contiene las glicoproteínas de superficie víricas, quedando ambas estructuras trabadas por una proteína matriz. Su estructura lo convierte en un agente muy lábil y poco resistente a las condiciones ambientales. Antes de que se comenzara a administrar mundialmente la vacunación contra el sarampión las cepas virales eran muy similares en todo el mundo. La introducción de la vacuna ha propiciado el aislamiento genético de poblaciones víricas en cada área geográfica con la consiguiente evolución local, de forma que ahora la diversidad genética es mucho mayor, llegando a ser posible determinar el origen geográfico de una determinada cepa a través de la secuencia de nucleótidos de determinadas regiones genómicas cortas pero muy variables. En el momento actual existen 22 genotipos diferentes, clasificados en 8 grupos ordenados alfabéticamente de la A a la H.

Epidemiología

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa que se transmite por contacto directo con gotitas de secreciones nasofaríngeas infectadas o, más raramente, por diseminación aérea. Tiene una distribución universal y en la era prevacunacional la mayoría

de casos sucedían en niños preescolares y escolares pequeños, y pocas personas eran aún susceptibles a los 20 años. El único reservorio es el ser humano.

Los pacientes son contagiosos desde uno o dos días antes del comienzo de la sintomatología hasta cuatro días después de la aparición del exantema. Los pacientes inmunodeficientes pueden tener una excreción prolongada de virus en sus secreciones respiratorias. Los pacientes con panencefalitis esclerosante subaguda no son contagiosos.

De todas las enfermedades prevenibles por vacunación, el sarampión sigue siendo la principal causa de mortalidad infantil. Se estima que el sarampión es la causa de un 50% de las defunciones de niños provocadas por enfermedades prevenibles por vacunación. El sarampión es una importante causa de mortalidad de niños menores de cinco años y la OMS ha estimado que durante 1998 se han producido en el mundo más de 30 millones de casos, ocasionando más de 745.000 muertes infantiles cada año por sarampión; más de la mitad de ellos en África. Un objetivo fundamental es la reducción de la mortalidad por sarampión en un 50% para 2005 (respecto de las 875.000 defunciones registradas en 1999).

La estrategia de la OMS y el UNICEF para reducir la mortalidad por sarampión incluye: alcanzar y mantener una elevada cobertura de inmunización sistemática contra el sarampión, que sea «la primera oportunidad» para los niños; proporcionar una «segunda oportunidad» de inmunización contra el sarampión a todos los niños a través de campañas periódicas de inmunización suplementaria; asegurar que exista un sistema riguroso de vigilancia del sarampión para detectar los brotes y responder a los mismos; y mejorar el tratamiento de casos complicados. Entre los asociados que colaboran figuran: la OMS, el UNICEF, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, la Fundación de las Naciones Unidas, organizaciones humanitarias y no gubernamentales, entre ellas la Cruz Roja Americana y la Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja, gobiernos de países afectados por el sarampión, bancos de desarrollo y gobiernos donantes (entre ellos los del Canadá, los Estados Unidos de América, el Japón y el Reino Unido).

Con el fin anteriormente señalado se diseñó en África una estrategia para incrementar las coberturas de vacunación basada en proporcionar una segunda oportunidad de vacunación para todos los niños, en mejorar la vigilancia epidemiológica y en mejorar el tratamiento de los casos. Entre diciembre de 2001 y enero de 2002 se llevaron a cabo «actividades suplementarias de vacunación» proporcionando una segunda oportunidad para recibir la vacuna en niños de 9 meses a 14 años de edad. La cobertura de esta actividad osciló entre el 95% y el 99% con lo que el número anual de casos de sarampión en 2002 descendió en un 81% y las muertes en un 84% comparado con el periodo 1996-2001. En el momento actual el 45% de las muertes por sarampión que se producen en el mundo se concentran en 45 países (Figura 1).

Desde la introducción de la vacuna, los casos de sarampión han disminuido espectacularmente (95-99%) en muchos países del mundo. La inmunización de un



Fuente: OMS (http://www.paho.org/spanish/AD/FCH/IM/measles_maps.pdf).

Figura 1. Países prioritarios de la OMS y UNICEF para reducción de la mortalidad por sarampión en el mundo. Junio 2003

niño contra el sarampión cuesta menos de un dólar americano. El fallo primario de la vacuna es del 5% de niños vacunados correctamente a partir de los 12-15 meses. La mayor parte de los fracasos de la vacuna parecen deberse a ausencia de respuesta inmunológica a la misma, y no a la pérdida de inmunidad con el paso del tiempo.

En el momento actual tres Regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han acordado eliminar el sarampión: en 1994 la Región Americana aprobó el objetivo de eliminación para el año 2000; en 1997 la Región del Este Mediterráneo acordó eliminar el sarampión en el año 2010 y en 1998 la Región Europea aprobó alcanzar la eliminación en el año 2007. El Plan Nacional de Eliminación del Sarampión en España se inició en el año 2001 y está previsto alcanzar el objetivo para el año 2005.

En España, en 1978 se incluye en el calendario de vacunación infantil la vacuna frente al sarampión (cepa Schwartz) administrándose una dosis a los 9 meses de edad. En 1981 se introduce la vacunación con triple vírica, sarampión-rubéola-parotiditis, (SRP) que se administra a los 15 meses de edad. La administración de la segunda dosis de SRP a todos los niños a los 11 años de edad se inicia en Cataluña en 1988. Esta segunda dosis sustituye a la vacuna frente a rubéola que se venía administrando en todo el país, desde 1979, solamente a las niñas. Paulatinamente otras Comunidades Autónomas incorporan en sus calendarios de vacunación esta segunda dosis, de tal forma que en 1994 ya eran doce comunidades las que la administran.

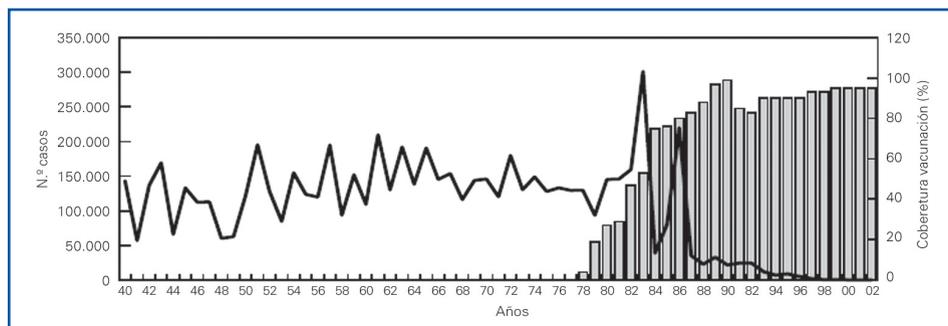
En los años previos al comienzo de la vacunación antisarampionosa, el número medio de casos declarados de sarampión era del orden de 135.000 casos cada año y una tasa media del 429 casos/100.000 habitantes. En 1985 disminuyeron el número de casos en un 42%. Tras un pico epidémico en 1986, se produce un progresivo descenso de la incidencia de la enfermedad, que actualmente es superior al 95% con respecto a las épocas prevacunales (Tabla 1 y Figuras 2 y 3).

Tabla 1. Sarampión. España 1971-2003. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1971	120.188	351,31
1972	179.748	520,18
1973	130.450	373,76
1974	148.893	422,35
1975	127.848	359,05
1976	134.809	374,83
1977	129.375	356,14
1978	129.712	353,52
1979	93.503	252,30
1980	145.237	387,99
1981	146.689	388,57
1982	159.562	420,23
1983	301.319	789,58
1984	38.913	101,53
1985	80.662	209,65
1986	220.109	570,16
1987	35.146	90,78
1988	22.701	58,49
1989	32.908	84,62
1990	21.650	55,57
1991	24.445	62,64
1992	24.460	62,58
1993	11.985	30,62
1994	6.845	17,46
1995	8.845	22,54
1996	4.877	12,40
1997	1.842	4,68
1998	446	1,13
1999	285	0,72
2000	152	0,39
2001	87	0,22
2002	89	0,22
2003*	232	0,57

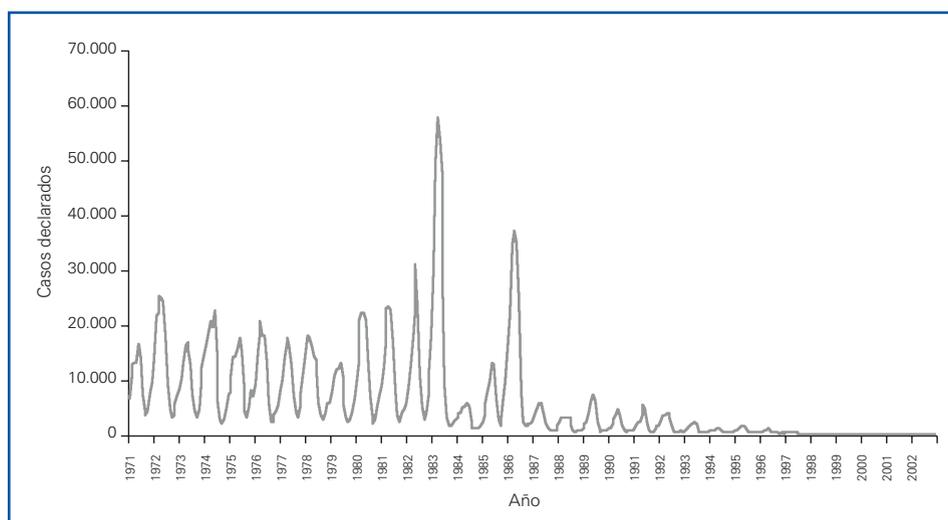
* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 2. Sarampión. España 1940-2002. Incidencia anual de sarampión y cobertura de vacunación



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 3. Sarampión. España 1971-2002. Número de casos declarados. Serie cuatrismanal

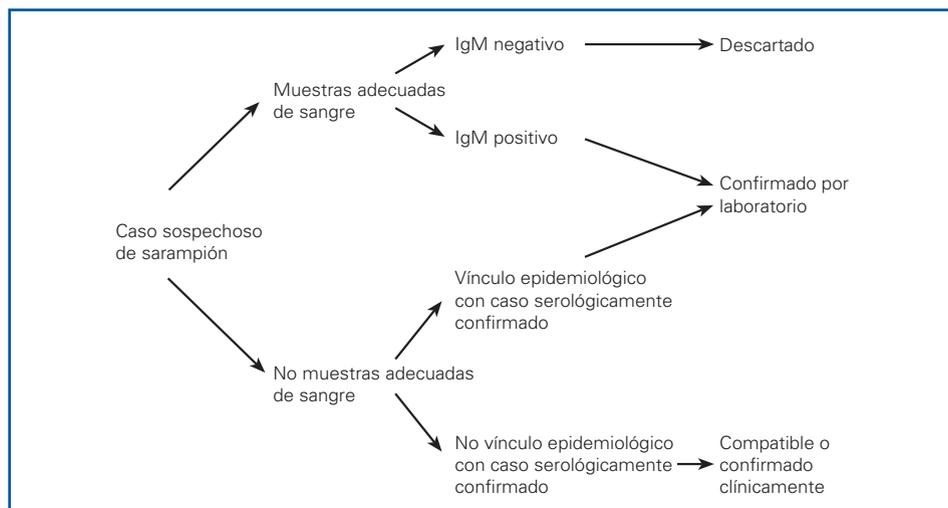
Manifestaciones clínicas

El sarampión es una enfermedad aguda caracterizada por un período prodrómico en el que hay fiebre, tos, rinorrea, conjuntivitis y un enantema patognómico (manchas de Koplik), tras el cual (al cabo de 3 a 7 días del inicio de los sínto-

mas) aparece un exantema maculopapuloso que comienza por la cara y después se generaliza, dura entre 4 y 7 días y a veces termina con una descamación furfurácea. Las complicaciones pueden ser consecuencia de la propia infección vírica o de sobreinfección bacteriana, siendo las principales: otitis media, larigotraqueobronquitis, neumonía y diarrea, y son más frecuentes en niños pequeños. En aproximadamente 1 de cada 1.000 casos aparece una encefalitis, que puede ser grave y dejar secuelas neurológicas. Los pacientes inmunodeprimidos a menudo no desarrollan el exantema característico y tienen unas tasas elevadas de mortalidad. En los niños con hipovitaminosis A (desnutridos o malnutridos) el sarampión es también más grave y exacerba su carencia vitamínica, con riesgo de ceguera y mala evolución del proceso.

La panencefalitis esclerosante subaguda es una rara enfermedad degenerativa del sistema nervioso central ocasionada por la infección persistente del virus del sarampión comportándose como «virus lento», caracterizada por deterioro intelectual y de conducta y convulsiones. Su incidencia es de alrededor de 1 caso por 100.000 y gracias a la generalización de la vacunación antisarampionosa esta complicación prácticamente ha desaparecido.

El diagnóstico es habitualmente clínico, pero se puede confirmar mediante pruebas serológicas específicas o cultivo virológico de muestras procedentes de secreciones rinofaríngeas, conjuntiva, sangre u orina. En la **Figura 4** se muestra el procedimiento a seguir para la confirmación de los casos sospechosos.



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 4. Protocolo de actuación de casos sospechosos de sarampión

Vacunas contra el sarampión

Existen vacunas monovalentes y otras combinadas con rubéola y parotiditis en forma de vacuna triple vírica que serán comentadas en otro apartado de este capítulo. En la **Tabla 2** se exponen las principales características de las vacunas antisarampionosa monovalente existentes en España.

Tabla 2. Vacunas contra el sarampión monovalentes disponibles en España

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación
Amunovax® (Aventis Pasteur MSD)	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa Enders hiperatenuada: >1.000 U DTIC₅₀⁽¹⁾ • Neomicina: < 25 mg • Sacarosa 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C ⁽²⁾ Preservar de la luz
Rimevax® (Glaxo SmithKline)	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa Schwarz: >1.000 U DTIC₅₀⁽¹⁾ • Neomicina: < 25 mg 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C ⁽²⁾ Preservar de la luz

(1) U DTIC₅₀: dosis infecciosa en cultivo de tejidos.

(2) Al ser liofilizada no se altera por la congelación.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La vacuna produce inmunidad en más del 95% de receptores de 15 meses o mayores. Cuando la vacuna se administra a los 12 meses de edad, la tasa de seroconversión podría ser algo menor debido a la persistencia de anticuerpos de origen materno. Persisten concentraciones protectoras de anticuerpos durante muchos años, tal vez de por vida.

Recomendaciones

Personas susceptibles al sarampión. En España la vacunación contra el sarampión se realiza con la vacuna triple vírica, administrando la primera dosis a los 12-15 meses y la segunda entre los 3 y los 6 años.

En la práctica, la vacuna monovalente sólo estaría indicada cuando por motivos epidemiológicos se tuviese que vacunar a lactantes menores de 12 meses, y aun así se podría hacer en forma de triple vírica.

Reacciones adversas

Se describen en el apartado correspondiente a la vacuna triple vírica.

Precauciones y contraindicaciones

- Enfermedad febril aguda: se ha de demorar la vacunación hasta que se resuelva el proceso agudo. Las infecciones de vías respiratorias altas sin fiebre o con febrícula no constituyen contraindicaciones a la vacunación, y diversos estudios han mostrado que la respuesta serológica a la vacuna del sarampión es similar a la obtenida en niños sanos.
- Convulsiones: existe un cierto riesgo de convulsiones febriles tras la vacunación (durante la reacción vacunal, hacia el 7.º-12.º día), sobre todo en niños con antecedentes personales o familiares de convulsiones. Sin embargo, la incidencia es baja y los beneficios de la inmunización sobrepasan ampliamente los potenciales riesgos de la convulsión febril.
- Embarazo: existe un riesgo teórico —no confirmado en la práctica— de infección fetal cuando se administra la vacuna del sarampión, por lo que se aconseja no administrarla en mujeres embarazadas y evitar quedarse embarazada hasta pasado un mes como mínimo. Cuando la vacuna se administra en forma de triple vírica, la contraindicación es más formal y se recomienda evitar el embarazo durante al menos 3 meses.
- Alergias: los niños con reacciones de hipersensibilidad al huevo de naturaleza no anafiláctica no tienen ningún riesgo especial de reacción, y la mayoría de niños con antecedentes de anafilaxia al huevo no presentan acontecimientos adversos al recibir la vacuna de sarampión monovalente o en forma de triple vírica. La mayor parte de episodios de anafilaxia consecuentes a la vacuna del sarampión son debidos a la gelatina modificada que contienen y no a las proteínas del huevo. No es necesario efectuar tests cutáneos previos, los cuales, por otra parte, no predicen que niños desarrollarían una reacción de hipersensibilidad inmediata. Cuando haya habido una reacción de hipersensibilidad tras la primera dosis de vacuna, es conveniente analizar el título de anticuerpos séricos para decidir si se necesita la segunda dosis o no. Las personas con antecedentes de anafilaxia a una dosis previa de vacuna del sarampión o a la neomicina (administrada de forma tópica o sistémica) no deben recibir la vacuna.
- La tuberculosis no constituye una contraindicación de la vacunación, pero la vacuna del sarampión puede ocasionar una falta de respuesta transitoria a la tuberculina y dificultar el diagnóstico durante ese período. Por consiguiente, no es necesario realizar sistemáticamente una prueba de tuberculina antes de vacunar, pero en caso de querer hacerla se deberá practicar el mismo día de la vacunación o al cabo de 6 semanas como mínimo
- Administración reciente de inmunoglobulinas o hemoderivados: hay interferencia con la respuesta serológica a la vacuna durante un tiempo variable que depende del producto y la dosis administrada. Si el niño es vacunado durante ese período, se le debe revacunar una vez transcurrido el intervalo adecuado, a menos que se compruebe que hubo una buena producción de anticuerpos específicos. Cuando se haya de administrar un preparado con inmunoglobuli-

- nas después de la dosis de vacuna, se debe respetar un intervalo mínimo de dos semanas para evitar interferencias con la replicación del virus vacunal.
- Alteraciones inmunitarias: la vacuna del sarampión está contraindicada en personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (por enfermedad o tratamiento inmunosupresor) significativas. Los niños con inmunosupresión farmacológica, en general se pueden vacunar frente al sarampión a partir de los tres meses de haber finalizado la terapia y de hallarse en remisión el proceso que la motivó. En los pacientes que han recibido dosis altas de corticosteroides durante dos semanas o más, pero que no tienen un compromiso inmunitario de base, el intervalo mínimo recomendado es de un mes. Los niños con infección por HIV pueden y deben recibir la vacuna del sarampión —en forma de triple vírica—, tanto si están asintomáticos como si tienen síntomas, a menos que tengan inmunodeficiencia grave. Los pacientes con valores de linfocitos T CD4+ indicativos de inmunodeficiencia moderada probablemente tendrán una respuesta inmune a la misma deficiente, por lo que conviene administrar las dos dosis lo antes posible (por ejemplo a los 12 meses y a los 13-15 meses); en cualquier caso, los pacientes sintomáticos o con algún grado de afectación inmunitaria que estén en contacto con sarampión deben recibir profilaxis con inmunoglobulina, independientemente de su estado vacunal. Las IGIV administradas regularmente son suficiente protección durante las tres semanas siguientes a su infusión.
 - Trombocitopenia. Se recomienda no revacunar a los niños que desarrollan un episodio de púrpura trombocitopénica en las semanas siguientes a la primera dosis de la vacuna del sarampión (monovalente o triple vírica). Los pacientes con antecedentes de trombocitopenia no relacionada con la vacuna tienen un ligero aumento de posibilidades de padecer una trombocitopenia tras la vacuna, pero las ventajas de la inmunización superan a los riesgos.

Rubéola

Microorganismo causal

El virus de la rubéola es un *Rubivirus*, que contiene RNA y pertenece a la familia *Togaviridae*.

Epidemiología

El único reservorio y fuente de infección es el ser humano. La transmisión de la forma postnatal es a través del contacto con las secreciones rinofaríngeas: por diseminación de gotitas o por contacto directo con los pacientes. La mayor incidencia ocurre a finales de invierno y principios de primavera. El 25%-50% de las infecciones son asintomáticas.

El período de máxima contagiosidad se extiende desde unos pocos días antes del inicio del exantema hasta 5-7 días después. Los niños afectos de rubéola congénita eliminan virus durante meses, incluso más de un año, en sus secreciones rinofaríngeas y orina. El período de incubación es de 2-3 semanas.

Tiene una distribución mundial y ha sido universalmente endémica hasta la introducción de la vacuna. En países con alta tasa de inmunización, la incidencia de rubéola ha descendido en cerca de un 99%.

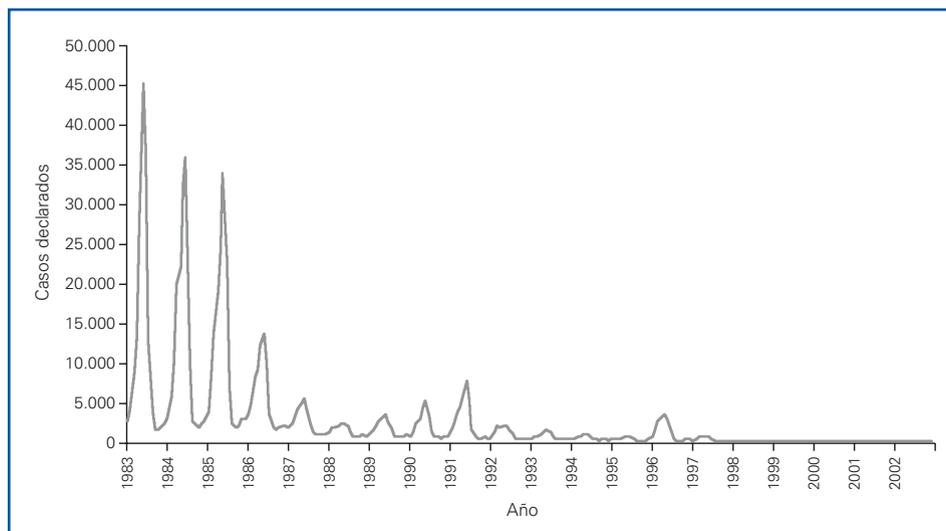
En España, la vacuna antirrubéola se introdujo en 1979 dirigida a niñas de 11 años, con la finalidad de prevenir la rubéola congénita. En 1981 se introdujo, asimismo, la vacunación triple vírica en niños y niñas de 12 a 15 meses de edad. Desde entonces se ha podido apreciar una rápida y espectacular disminución de la incidencia de rubéola entre 1985 y 1988, manteniéndose una tendencia descendente desde entonces (Tabla 3 y Figura 5).

Tabla 3. Rubéola. España 1982-2003. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1982	74.803	197,01
1983	161.142	423,91
1984	150.530	392,75
1985	144.288	375,02
1986	73.717	191,97
1987	32.897	84,97
1988	18.248	47,02
1989	21.220	54,57
1990	23.460	60,22
1991	32.570	83,48
1992	14.134	36,95
1993	8.539	21,82
1994	6.179	15,77
1995	4.721	12,03
1996	16.688	42,40
1997	3.828	9,73
1998	884	2,25
1999	537	1,40
2000	345	0,87
2001	179	0,45
2002	138	0,35
2003*	108	0,27

* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 5. Rubéola. España 1983-2002. Número de casos declarados. Serie cuatrisesmanal

Manifestaciones clínicas

Enfermedad generalmente leve, caracterizada por un exantema eritematoso maculopapular discreto, adenopatías (sobre todo suboccipitales, retroauriculares y cervicales) y febrícula. Puede haber poliartralgias y poliartritis transitorias, que son raras en niños pero frecuentes en adolescentes y adultos, especialmente en las mujeres. En pocas ocasiones se produce encefalitis o trombocitopenia.

Un problema mucho más importante es la rubéola congénita. Las anomalías en esta entidad pueden ser oftálmicas, cardíacas, auditivas y neurológicas. Además, los niños afectados de rubéola congénita suelen tener escaso desarrollo pondero-estatural, lesiones óseas, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, ictericia, lesiones purpúricas y focos de eritropoyesis cutánea. Existen formas leves subclínicas.

El diagnóstico clínico de rubéola no es suficientemente fiable, por lo que no es válido como prueba de inmunidad. Por consiguiente, sólo se consideran inmunes las personas con confirmación documentada de vacunación antirrubéolica o con un título protector de anticuerpos específicos (serología positiva).

El mejor sistema para establecer el diagnóstico es el cultivo en medios virológicos apropiados de muestras nasales; también se puede intentar aislar el virus en

muestras de secreciones faríngeas, sangre, orina o LCR, sobre todo en niños con rubéola congénita. Las pruebas serológicas específicas constituyen otro método útil para confirmar la infección.

Vacunas contra la rubéola

En el mercado español hay vacunas antirrubéolicas monovalentes (Tabla 4), aunque su disponibilidad puede ser difícil dada la tendencia a ser sustituidas por la vacuna triple vírica en caso de indicación. Las vacunas combinadas en forma de triple vírica serán comentadas más adelante.

Tabla 4. Vacunas monovalentes contra la rubéola disponibles en España

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación
Rubeaten Berna® (Berna)	<ul style="list-style-type: none"> • cepa Wistar RA 27/3: >1.000 DICT₅₀⁽¹⁾ • neomicina: 2 UI • polimixina: 5 UI 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C# Preservar de la luz
Vacuna antirrubéola Evans® (Medea Pharma)	<ul style="list-style-type: none"> • cepa Wistar RA 27/3: >1.000 U DITC₅₀ • neomicina: 25 mg • kanamicina: 25 mg 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C# Preservar de la luz
Vacuna antirrubéola Mérieux® (Aventis Pasteur Mérieux)	<ul style="list-style-type: none"> • cepa Wistar RA 27/3: >1.000 U DTIC₅₀ • neomicina: < 25 mg 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C# Preservar de la luz
Vacuna antirrubéola SB® (Glaxo SmithKline)	<ul style="list-style-type: none"> • cepa Wistar RA 27/3: >1.000 U DTIC₅₀ • neomicina: < 25 mg 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C# Preservar de la luz

* U DTIC₅₀: dosis infecciosa en cultivo de tejidos.

Al ser liofilizada no se altera por la congelación.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Más del 98% de las personas vacunadas a partir de los 12 meses de edad desarrollan anticuerpos protectores. Una dosis confiere inmunidad prolongada que probablemente evita la infección clínica y la viremia subclínica de por vida en más del 90% de los vacunados.

Recomendaciones

Se recomiendan dos dosis de vacuna no porque sean frecuentes los fallos primarios de la inmunización, sino porque las consecuencias de la falta de protección de la mujer embarazada son suficientemente graves (rubéola congénita) como para intentar abolirlas.

Se debe administrar vacuna antirrubéolica, en forma de triple vírica, a los niños y niñas de 12 a 15 meses de edad, con una segunda dosis a los 3-6 años.

El preparado monovalente se suele utilizar para vacunar a mujeres en edad fértil no inmunes, aunque también se puede administrar la vacuna triple vírica.

Reacciones adversas

Se describen en el apartado correspondiente a la vacuna triple vírica.

Precauciones y contraindicaciones

- Embarazo. Si se vacuna de manera inadvertida o la mujer queda embarazada en los 3 meses siguientes, el máximo riesgo teórico de rubéola congénita se calcula que es del 1,6%. No obstante, hasta la fecha no se ha documentado ningún caso de rubéola congénita en hijos de mujeres susceptibles que recibieron la vacuna con la cepa empleada actualmente (RA 27/3) mientras estaban embarazadas.
- Administración de inmunoglobulinas o transfusión de hemoderivados. No se debe dar vacuna antirrubéola en las 2 semanas previas ni en los 3 meses siguientes, debido a la posible neutralización del virus vacunal y el subsiguiente fracaso de la inmunización. Cuando se administre gammaglobulina anti-Rh(D) al final del embarazo o en el postparto, también se debe retrasar la vacunación antirrubéola un mínimo de 3 meses.
- Paciente con alteraciones inmunitarias que provoquen inmunodeficiencia o inmunodepresión, excepto los infectados por HIV (que deben recibir la vacuna triple vírica).
- Hipersensibilidad de tipo anafiláctico a alguno de los componentes de la vacuna, incluida la neomicina y la kanamicina

Parotiditis

Microorganismo causal

El virus de la parotiditis es un *Paramyxovirus* de la familia *Paramyxoviridae*, a la cual también pertenecen los virus parainfluenza. Contiene RNA.

Epidemiología

La transmisión del virus se produce por diseminación de gotitas de las vías respiratorias y por contacto directo con la saliva de una persona infectada. El único reservorio es el ser humano. Tiene una distribución universal, siendo más frecuente al final del invierno y en primavera.

La infección tiene lugar generalmente durante la infancia; en la edad adulta es a menudo una enfermedad más grave, de forma que más de la mitad de los fallecimientos acaecen en adultos.

Desde la introducción de la vacuna antiparotiditis, la incidencia ha disminuido de manera notable. Sin embargo, todavía se producen brotes esporádicos en poblaciones con alta tasa de vacunación, lo que significa que persiste transmisión entre las pocas personas no protegidas por la vacuna.

El período de contagio puede extenderse desde 7 días antes del inicio de la tumefacción parotídea hasta 9 días después del mismo, pero generalmente se limita a los uno o dos días previos y los cinco días posteriores al comienzo de la inflamación de las parótidas. El período de incubación es de 2 a 3 semanas.

En el año 2003 se han notificado más de 2.000 casos de parotiditis en Inglaterra, habiéndose confirmado más de la mitad. En 1999 se notificaron 2 casos en Gales mientras que en 2003 ya van registrados 323. Las autoridades sanitarias comentan que en algunas regiones hasta el 20% de los escolares no han recibido la vacuna, y todo ello debido a la polémica surgida en Reino Unido sobre la vacuna triple vírica. **En España** la parotiditis empezó a declararse al sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en 1982, un año después de la introducción sistemática de la vacunación triple vírica, por lo que se carece de datos objetivos que permitan valorar el impacto de la vacuna con respecto a la época prevacunacional. En 1984, con una cobertura cercana al 75%, la incidencia fue del orden de 750 casos por 100.000 habitantes. A partir de entonces, con coberturas vacunales por encima del 80% (y, algunos años, superior al 90%), se produjo un brusco descenso del número de casos hasta 1986 (poco más de 100 casos por 100.000 habitantes) y se mantuvo una tendencia descendente en años sucesivos (**Tabla 5** y **Figura 6**). En la actualidad, la incidencia de la enfermedad ha disminuido en un 97% en comparación con los primeros años de la década de los 80.

Manifestaciones clínicas

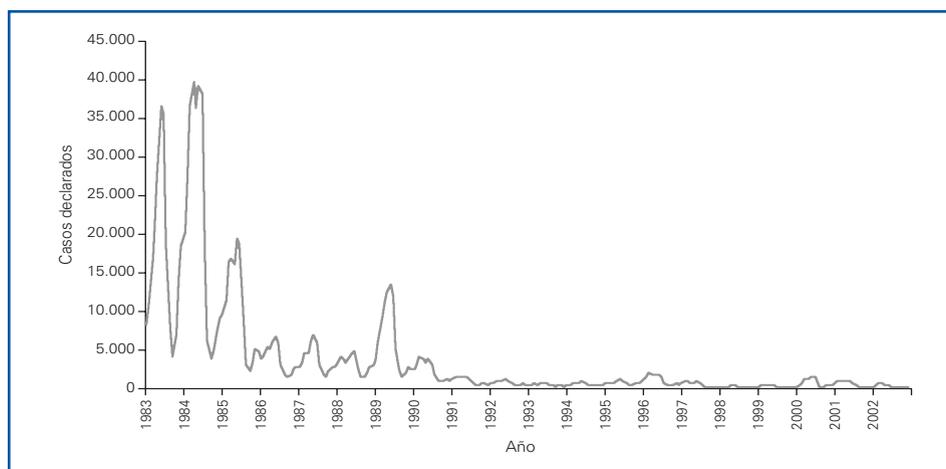
Enfermedad sistémica caracterizada por hinchazón de las glándulas salivares. Ahora bien, en cerca de un tercio de casos no hay tumefacción clínicamente aparente. Hay signos meníngeos (meningitis urliana) en el 10%-30% de casos y encefalitis en 1 de cada 6.000, con una escasa mortalidad. Las secuelas permanentes son raras. Pasada la pubertad, una manifestación frecuente es la orquitis, pero no suele

Tabla 5. Parotiditis. España 1982-2003. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1982	80.399	211,74
1983	225.908	591,98
1984	286.887	748,51
1985	135.669	352,62
1986	51.023	123,17
1987	48.393	124,99
1988	41.671	107,37
1989	83.527	214,79
1990	30.624	78,61
1991	13.790	35,34
1992	10.029	25,66
1993	6.218	15,89
1994	7.002	16,72
1995	10.046	25,60
1996	14.411	36,70
1997	6.995	17,79
1998	2.857	7,26
1999	4.130	10,50
2000	9.391	23,80
2001	7.767	19,66
2002	4.515	11,41
2003*	1.625	4,10

* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 6. Parotiditis. España 1983-2002. Número de casos declarados. Serie cuatrisesmanal

ocasionar esterilidad. Otras manifestaciones y complicaciones poco habituales son: artritis, afectación renal, tiroiditis, mastitis, pancreatitis e hipoacusia.

El diagnóstico habitualmente es clínico, aunque se pueden hacer estudios serológicos para confirmar la infección. Por otra parte, el virus se puede aislar mediante cultivo virológico de muestras de exudado faríngeo, orina o LCR.

Vacunas contra la parotiditis

Hay una vacuna antiparotiditis monovalente (Tabla 6) y vacunas combinadas en forma de triple vírica, que serán comentadas más adelante.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La tasa de seroconversión lograda por la vacuna es del 97%-98% y la eficacia en prevenir la parotiditis oscila entre el 71% y el 96%. La inmunidad que confiere es de larga duración, probablemente de por vida.

Tabla 6. Vacuna monovalente contra la parotiditis disponible en España

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación
Vacuna antiparotiditis MSD® (Aventis Pasteur MSD)	<ul style="list-style-type: none"> Cepa Jeryl Lynn: > 20.000 U DTIC₅₀⁽¹⁾ Neomicina: < 25 mg Sacarosa: 2,3 mg Albúmina: 0,30 mg 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C ⁽²⁾ Preservar de la luz

(1) U DTIC₅₀: dosis infecciosa en cultivo de tejidos.

(2) Al ser liofilizada no se altera por la congelación.

Reacciones adversas

Se describen en el apartado correspondiente a la vacuna triple vírica.

Recomendaciones

La vacuna antiparotiditis está indicada para la inmunización primaria de los niños y niñas de 12 a 15 meses de edad y revacunación a los 3-6 años. Pero, salvo contraindicación específica, en uno y otro caso se debe administrar en forma de triple vírica.

La segunda dosis de vacuna antiparotiditis es importante debido a que se produce un número significativo de episodios de paperas en personas vacunadas y a que la enfermedad conlleva mayor gravedad después de la pubertad.

Precauciones y contraindicaciones

- Embarazo: aunque no se ha comprobado nunca la presencia del virus en tejidos fetales de mujeres susceptibles que recibieron la vacuna, los riesgos teóricos aconsejan no vacunar a embarazadas y evitar la gestación durante los 3 meses siguientes a la vacunación.
- Alergia: existe un riesgo potencial remoto de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de anafilaxia al huevo o a algún componente de la vacuna (incluida la neomicina), por lo que se deberán extremar las medidas de precaución cuando se administre a personas con antecedentes de ese tipo.
- Administración reciente de inmunoglobulinas o transfusión de hemoderivados
- Alteraciones inmunitarias.

Vacuna triple vírica (SRP)

En la **Tabla 7** se exponen los preparados farmacéuticos de vacuna combinada contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (triple vírica, SRP) comercializados en España, indicando sus características con respecto a la composición, la presentación y la dosis, la conservación y el plazo de validez.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La tasa de seroconversión de cada uno de los componentes de esta vacuna con tres virus es similar a la obtenida con los preparados monovalentes aislados: del orden del 95%-98% para sarampión y entre el 95% y el 99% para rubéola y parotiditis.

Recomendaciones

Inmunización primaria (a los 12-15 meses) y revacunación (generalmente a los 3-6 años, pero es correcto en cualquier momento habiendo transcurrido al menos un mes desde la primovacunación) frente a sarampión, rubéola y paperas. En los apartados correspondientes a las vacunas monovalentes frente a estas enfermedades se detallan las indicaciones específicas propias de cada una de ellas.

Tabla 7. Vacunas combinadas contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis disponibles en España. Vacunas triple vírica

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación
Priorix ^{®(1)} (Glaxo SmithKline)	<ul style="list-style-type: none"> Cepa Schwarz (sarampión): >1.000 U DTIC₅₀⁽³⁾ Cepa Wistar RA27/3 (rubéola): >1.000 U DTIC₅₀ Cepa RIT 4385, derivada de la Jeryl-Lynn (parotiditis): >17.700 U DTIC₅₀ Neomicina: 25 mcg Lactosa: 32 mg Manitol: 8 mg Sorbitol: 9 mg 	Liofilizada (0,5 mL) 1 vial 10 viales	+2°C / +8° C ⁽⁴⁾ Preservar de la luz
Triviraten ^{®(2)} (Berna Biotech)	<ul style="list-style-type: none"> Cepa Edmonston-Zagreb (sarampión): >1.000 U DTIC₅₀ Cepa Wistar RA 27/3 (rubéola): >1.000 U DTIC₅₀ Cepa Rubini (parotiditis): >20.000 U DTIC₅₀ 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C ⁽⁴⁾ Preservar de la luz
Vacuna Triple MSD ^{®(1)} (Aventis Pasteur MSD)	<ul style="list-style-type: none"> Cepa Enders hiperatenuada (sarampión): >1.000 U DTIC₅₀ Cepa Wistar RA 27/3 (rubéola): >1.000 U DTIC₅₀ Cepa Jeryl-Lynn (parotiditis): >20.000 U DTIC₅₀ Neomicina: 25 mg Sacarosa: 1,9 mg 	Liofilizada (0,5 mL)	+2°C / +8° C ⁽⁴⁾ Preservar de la luz

(1) Se preparan en cultivos celulares de embrión de pollo.

(2) Se prepara en cultivos de células diploides humanas.

(3) U DTIC₅₀: dosis infecciosa en cultivo de tejidos.

(4) Al ser liofilizada no se altera por la congelación.

Calendario vacunal, posología y vía de administración

Se debe administrar una primera dosis de vacuna triple vírica a los 12-15 meses de edad y una segunda a los 3-6 años (con preferencia a los 3-4 años).

En determinadas situaciones epidemiológicas está indicado dar una primera dosis de vacuna monovalente del sarampión a niños menores de un año, a partir de los 6 meses de edad; si no se dispusiese de vacuna antisarampionosa, se puede administrar vacuna triple vírica. En uno y otro caso, éstos niños deberán recibir otra dosis a los 12-15 meses y revacunación a los 3-6 años (estas dos en forma de triple vírica).

La posología, tanto de la triple vírica como de las formas monovalentes, es de 0,5 mL, por vía subcutánea, en la región externa del deltoides.

Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas (DTP, poliomielitis, hepatitis B, *H. influenzae* tipo b), usando jeringuillas y lugares anatómicos distintos. En cambio, no se debe administrar con gammaglobulinas.

Reacciones adversas

En líneas generales la tolerancia es excelente. Sus efectos indeseables eventuales son los de la vacuna del sarampión, los de la vacuna de la rubeola y los de la vacuna de la parotiditis, pero suelen ser poco importantes.

- a) Se han descrito los siguientes efectos adversos relacionados con el componente antisaramponoso:
 - fiebre, que puede ser superior a 39,5°C, al cabo de 5 a 12 días de la vacunación en el 5-15% de niños; dura 1 ó 2 días (máximo 5) y puede aparecer asociado un exantema.
 - encefalitis o encefalopatía en menos de 1 por cada millón de dosis. Dado que la incidencia tras la vacuna del sarampión es inferior a la incidencia global de encefalitis de causa desconocida, probablemente la mayoría de casos de alteración neurológica grave comunicadas simplemente coincidan en el tiempo con la inmunización, pero no son causadas por ésta. Asimismo, probablemente no hay ningún riesgo de panencefalitis esclerosante subaguda.
 - trombocitopenia transitoria.
 - reacciones alérgicas a alguno de los componentes de la vacuna. Son muy infrecuentes y aunque generalmente se han relacionado con antígenos del huevo, también pueden deberse a alguno de las otras sustancias presentes en la vacuna (antibióticos, gelatinas usadas como estabilizadores).
 - convulsiones, habitualmente de tipo febril simple, en pocos casos.
 - enfermedad producida por el virus vacunal en pacientes inmunodeprimidos, potencialmente grave e incluso mortal.
- b) Se han descrito los siguientes efectos adversos relacionados con el componente antirubeólico:
 - exantema, fiebre y/o adenopatías al cabo de 5 a 12 días de la vacunación en el 5-15% de niños y niñas.
 - artralgias, generalmente en las pequeñas articulaciones periféricas, en el 0,5% de niños y niñas.
 - en mujeres postpuberales la afectación articular es más frecuente (25%): suele empezar al cabo de 1 a 3 semanas de la vacunación y consiste en artralgias o incluso artritis, que habitualmente son transitorias. Se han comuni-

cado casos de persistencia o recidiva de la sintomatología articular relacionada con la vacuna, pero parece ser muy infrecuente con la cepa RA 27/3 utilizada actualmente y, en cualquier caso, su incidencia es menor que con la infección natural.

- neuritis periférica transitoria, manifestada en forma de parestesias y dolor en extremidades, con poca frecuencia.
- no se ha establecido una relación causal definida entre algún episodio de afectación del sistema nervioso central o de trombocitopenia y la vacuna.

c) Se han descrito los siguientes efectos adversos relacionados con el componente antiparotiditis, aunque algunas reacciones relacionadas en el tiempo con la vacuna pueden tener o no relación causal:

- convulsiones febriles
- sordera neurosensorial
- tumefacción parotídea
- meningitis
- encefalitis
- exantema
- prurito
- púrpura
- orquitis
- reacciones alérgicas atribuibles a antígenos del huevo (excepcionales)

Cuando se vacuna a una persona que ha pasado la infección natural no suele haber efectos indeseables.

Precauciones y contraindicaciones

Las referidas para cada uno de los componentes de la vacuna SRP.

No son contraindicaciones: tuberculosis (la vacuna no exacerba la enfermedad); infección por HIV sin inmunodeficiencia grave (el sarampión supone un riesgo muy superior al que comporta la vacuna); historia personal o familiar de convulsiones; alergia no anafiláctica a alguno de los componentes de la vacuna.

Cabe mencionar que tanto Priorix[®] como la Vacuna Triple MSD[®] se preparan en cultivos celulares de embrión de pollo, mientras que Triviraten[®] se desarrolla en células diploides humanas, por lo que la necesidad de extremar las precauciones en los niños con alergia de tipo anafiláctico al comer huevo son aplicables a las dos primeras.

Interacciones y compatibilidades

No hay conocidas

Actuación en casos especiales

Vacunación de contactos

Sarampión

Un niño susceptible que esté expuesto a sarampión debe recibir la vacuna triple vírica en las 72 horas siguientes al contacto. En los lactantes de 6 a 12 meses de edad se administra la vacuna en forma monovalente, pero si ésta no estuviera disponible se puede utilizar sin problemas la triple vírica. A los niños vacunados antes del año se les dará otra dosis de vacuna (como triple vírica) a los 12-15 meses y se les revacunará a los 3-6 años.

Parotiditis

Puede considerarse en niños susceptibles, sobre todo en casos de brotes epidémicos.

Rubéola

No es una situación que se plantee en la práctica.

Inmunoprofilaxis pasiva

Sarampión

Se puede administrar inmunoglobulina estándar polivalente (IGIM o IGIV) para prevenir o modificar el sarampión en las personas susceptibles al contagio en los 6 días siguientes a la exposición, tal como se especifica en el capítulo de Inmunoterapia Pasiva.

Parotiditis

No disponible

Rubéola

Se puede administrar IGIM a las mujeres embarazadas que hayan estado expuestas a rubéola, tal como se explica en el capítulo de Inmunoterapia Pasiva.

Quimioprofilaxis

No disponible

Otras consideraciones prácticas

Las madres con inmunidad de origen vacunal o sin reexposición al sarampión tienen un título de anticuerpos más bajo y la protección pasiva de sus hijos desaparece antes, por lo que cuando éstos tengan 12 meses de edad la posibilidad de interferencia con la respuesta inmune será mínima mientras que el niño será ya susceptible a contagiarse de sarampión.

En los últimos años se han comunicado numerosos fracasos de protección frente a las paperas con vacunas que contenían la **cepa Rubini**, la cual ha resultado ser menos inmunógena de lo esperado. La cepa vacunal de virus de las paperas más inmunógena es la Urabe, pero se ha relacionado con una elevada incidencia de meningitis asépticas autolimitadas (del orden de 1 por cada 11.000 a 90.000 dosis), motivo por el cual en 1992 se retiró de todos los preparados vacunales que la contenían. La cepa Jeryl-Lynn y la cepa RIT4385 (derivada de la Jeryl-Lynn) tienen una inmunogenicidad intermedia entre las anteriores, con escasos efectos adversos (la incidencia de meningitis aséptica está por debajo de 1 caso por cada 1-2 millones de dosis) y han demostrado conferir una excelente protección frente al virus de las paperas, por lo que las vacunas Priorix® y Triple MSD® son claramente preferibles a la Triviraten® para la inmunización triple vírica.

La supuesta relación de la vacuna del sarampión o la triple vírica con el desarrollo, años después, de una enfermedad de Crohn o de autismo carecen del más mínimo fundamento científico y ha sido convenientemente rebatida por expertos y autoridades sanitarias. Es cierto que hay escasos estudios a largo plazo sobre los efectos adversos de las vacunas, pero aún son menores las pruebas acerca de su incriminación en las mencionadas enfermedades. La causa de la **enfermedad de Crohn** es desconocida; una hipótesis sugiere que el virus del sarampión podría persistir en el intestino de algunas persona y desencadenar, posteriormente, una inflamación intestinal crónica; pero esto nunca se ha probado. Dado que la vacuna triple vírica contiene virus del sarampión atenuado, se ha lanzado la hipótesis de que podría ocasionar un proceso inflamatorio intestinal. Algunos datos epidemiológicos e histopatológicos han relacionado el sarampión con la enfermedad inflamatoria intestinal, pero estos hallazgos no han sido confirmados, sino más bien descartados, en otras investigaciones ulteriores.

La mayoría de casos de **autismo** carecen de una etiología conocida; la teoría más aceptada en la actualidad es que el autismo es consecuencia de un trastorno de origen genético que acaece en las primeras semanas de la gestación. Algunos padres de niños autistas han sospechado que existe una relación entre la vacuna triple vírica y la aparición del autismo en sus hijos. De manera característica, los padres notan los primeros síntomas de autismo cuando los niños empiezan a tener dificultades con el desarrollo del lenguaje, a partir del año de edad. Puesto que la primera dosis de la vacuna triple vírica se administra hacia los 12-15 meses, no es de extrañar que el autismo «aparezca» pocas semanas después de la vacunación; pero no con una relación causa-efecto, sino por casualidad (coincidencia temporal). La única supuesta prueba

de que la vacuna triple vírica podría ocasionar autismo se deriva de una publicación de Wakefield y colaboradores en *The Lancet*, en 1998. La «teoría» es que la vacuna podría originar una inflamación intestinal, la cual daría lugar a una disminución de la absorción digestiva de algunas vitaminas y nutrientes esenciales, que provocaría alteraciones del comportamiento de tipo autista; pero los autores no detectaron la presencia del virus vacunal del sarampión en el intestino ni demostraron la secuencia de hechos fisiopatológicos propuesta en ningún paciente. Diversos estudios dirigidos a comprobar esta hipótesis, llevados a cabo por otros investigadores, no han conseguido reproducir la asociación entre la vacuna triple vírica, la enfermedad inflamatoria intestinal y el autismo, ni han hallado pruebas biológicas o epidemiológicas de que tal relación pueda existir.

Es normal que haya artículos en revistas médicas o comunicados en la prensa que cuestionen la seguridad de las vacunas: las publicadas en revistas científicas son, a veces, estudios preliminares pendientes de confirmación, y las informaciones de los medios de comunicación proceden a menudo de opiniones con poca base científica. Aunque se ha de mantener el estado de alerta para reconocer cualquier nuevo efecto adverso de las vacunas, por infrecuente y tardío que sea, en el momento actual no hay datos convincentes que avalen una eventual relación causal entre la vacuna contra el sarampión y la enfermedad de Crohn o el autismo, mientras que sí son múltiples y concluyentes las razones para inmunizar frente al sarampión a toda la población. La vacunación frente al sarampión ha demostrado, en sus 30 años de empleo en el mundo, que es una de las intervenciones sanitarias más seguras y con mayor éxito de la historia de la humanidad; no es una vacuna perfecta, pero sus beneficios sobrepasan con creces los riesgos, incluso en países con baja incidencia de sarampión y altas tasas de cobertura vacunal.

Bibliografía

- AMELA C, PACHÓN I, ÁLVAREZ E, SANZ C. «Sarampión, rubéola y parotiditis: situación actual». *Bol Epidemiol Sem* 2000; 8: 229-232.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. «Recommended childhood immunization schedule-United States, 2003». *Pediatrics* 2003; 111: 212-216.
- Area de Vigilancia Epidemiológica, Centro Nacional de Epidemiología. «Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España, año 1998». *Bol Epidemiol Sem* 1999; 7: 1-5.
- Area de Vigilancia Epidemiológica, Centro Nacional de Epidemiología. «Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España, año 1999». *Bol Epidemiol Sem* 2000; 8: 1-5.
- Area de Vigilancia Epidemiológica, Centro Nacional de Epidemiología. «Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España, año 2000». *Bol Epidemiol Sem* 2001; 9: 101-105.
- Area de Vigilancia Epidemiológica, Centro Nacional de Epidemiología. «Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España, año 2001». *Bol Epidemiol Sem* 2002; 10: 49-54.

- Centers for Disease Control and Prevention. «General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». MMWR 2002; 51: 1-35.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Measles, mumps and rubella. Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». MMWR 1998; 47 (RR-8): 1-57.
- CUTTS FT, «Steinglass. Should measles be eradicated?». BMJ 1998; 316: 765-767.
- CHADWICK N, BRUCE IJ, SCHEPELMANN S, POUNDER RE, WAKEFIELD AJ. «Measles virus DNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcriptase followed by polymerase chain reaction». J Med Virol 1998; 55: 305-311.
- DE QUADROS C, OLIVÉ JM, HERSH BS, STRASSBURG MA, HENDERSON DA, BRANDLING-BENNET D, ALLEYNE G. «Measles elimination in the Americas». JAMA 1996; 275; 3: 224-229.
- DESTEFANO F, CHEN RT. «Negative association between MMR and autism». Lancet 1999; 353: 1987-1988.
- GALLART A, RODRIGO C. «Vacuna antiparotiditis». En: SALLERAS L, ed. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 2003 (en prensa).
- «Global measles mortality reduction and regional elimination: a status report». Monographic number. J Infect Dis 2003; 187 (suppl 1): S1-S240.
- JEFFERSON T, PRICE D, DEMICHELI V, BIANCO E, and For the European Research Program for Improved Vaccine safety Surveillance (EUSAFEVAC) Project. «Unintended events following immunization with MMR: a systematic review». Vaccine 2003; 21: 3954-3960.
- MADSEN KM, HVIID A, VESTERGAARD M, SCHENDEL D, WOHLFAHRT J, THORSEN P, OLSEN J, MELBYE M. «A population-based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism». N Engl J Med 2002; 347: 1477-1482.
- PACHÓN I, AMELA C, DE ORY F, LEÓN P, ALONSO M. «Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles». Bol Epidemiol Sem 1998; 6: 93-104.
- PELTOLA H, PATJA A, LEINIKKI P, VALLE M, DAVIDKIN I, PAUNIO M. «No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study». Lancet 1998; 351: 1327-1328.
- PEÑA-REY I, SANZ MC, AMELA C. «Plan Nacional de Eliminación del sarampión. Evaluación del año 2002». Bol Epidemiol Sem 2003; 11: 73-76
- STRATTON KR, GABLE A, SHETTY P, MCCORMICK M, eds. Immunization safety review: measles-mumps-rubella vaccine and autism. Washington, DC.: National Academy Press, 2001.
- TAYLOR B, MILLER E, FARRINGTON CP, PETROPOULOSMC, FAVOT-MYAUD I, LI J, WRIGHT PA. «Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association». Lancet 1999; 353: 2026-2029.
- TAYLOR B, MILLER E, LINGRAM L, ANDREWS N, SIMMONS A, STOWE J. «Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study». BMJ 2002; 324: 393-396.
- UHLMANN V, MARTIN CM, SHEILS O et al. «Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease». Mol Pathol 2002; 55: 84-90.
- WAKEFIELD AJ, MURCH SH, ANTHONY A et al. «Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children». Lancet 1998; 351: 637-641.
- World Health Organization. Expanded Programme on Immunization (EPI). Measles: A strategic framework for the elimination of measles in the European Region. 1999. EUR/ICP/CMD5 01 01 05.

World Health Organization. «Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: new genotypes and reference strains». Wkly Epidemiol Rec 2003; 78: 229-232

World Health Organization. «Measles mortality reduction in West Africa, 1996-2002». Wkly Epidemiol Rec 2003; 78: 390-392

Recursos en Internet

<http://www.partnersforimmunization.org/mmr.html>
<http://www.cdc.gov/nip/vaccine/MMR/default.htm>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/Parents-Guide/pg-mmr-sp.pdf>
<http://www.immunize.org/mumps/index.htm>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/mumps.pdf>
<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7645.pdf>
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www573.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/parotiditis.htm>
http://www.who.int/vaccine_research/diseases/measles/en/
<http://193.146.50.130/vacunab/sara.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/sarampion.htm>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/temaMes/temaDic2002.htm>
<http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/autism/>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/meas.pdf>
<http://www.immunize.org/measles/index.htm>
<http://www.cdc.gov/nip/menus/vaccines.htm#Specific>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/rubeola.htm>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/rubella.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/triple.htm>
<http://www.who.int/vaccines/en/mumps.shtml>
<http://www.who.int/vaccines/en/rubella.shtml>

Preguntas

¿Se puede vacunar de rubeola o triple vírica a un niño cuya madre está embarazada?

Sí. La vacunación de niños cuya madre u otro contacto domiciliario está embarazada no comporta ningún riesgo. La mayoría de vacunados excretan pequeñas cantidades de virus por faringe, intermitentemente, entre 1 y 4 semanas después de la vacunación, pero no se ha comprobado nunca contagio.

Si un niño ya está inmunizado frente a uno o dos componentes de la triple vírica (por vacunación aislada previa o infección natural), ¿hay algún problema por vacunarle de nuevo de esas enfermedades?

No. De hecho, prácticamente se elimina la probabilidad de que tenga alguno de los efectos adversos propios de la vacuna para la que es inmune.

¿Puede ser vacunado de triple vírica un niño con tuberculosis?

Sí, ya que aunque el sarampión natural puede exacerbar la tuberculosis no ocurre lo mismo con la vacuna. En caso de hacer una prueba de tuberculina, ésta debe realizarse el mismo día de la vacuna o, si no, ha de postponerse 4 a 6 semanas debido a que la vacuna puede suprimir la reactividad tuberculínica de forma transitoria.

¿Se puede administrar la vacuna triple vírica a un niño que conviva o tenga contacto con una persona afecta de una inmunodeficiencia o sometida a tratamiento inmunosupresor?

Sí, ya que las personas vacunadas no transmiten ninguno de los virus atenuados contenidos en la vacuna. Es más, debido a que las personas con deficiencias inmunitarias no pueden recibir la vacuna, es conveniente inmunizar a sus contactos cercanos susceptibles con objeto de reducir su riesgo de exposición a los virus naturales (especialmente al del sarampión).

Tuberculosis (Vacuna BCG)

Jaime Muñiz Saitua
Javier de Aristegui Fernández

Microorganismo causal

En la actualidad y en nuestro medio el agente etiológico más frecuente es *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo aeróbico, ácido-alcohol resistente, descubierto por Koch en 1882. *Mycobacterium bovis* es particularmente importante en el ganado y actualmente infrecuente debido al correcto saneamiento de la cabaña ganadera. Otras micobacterias (atípicas) producen un cuadro clínico similar y pueden ser importantes agentes etiológicos en el caso de pacientes con inmunodepresión, especialmente pacientes con infección por el HIV.

Epidemiología

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad de transmisión aérea a partir de bacilos existentes en las gotitas suspendidas en el aire y que emiten los enfermos con tuberculosis pulmonar o laríngea al toser o estornudar. El período de transmisibilidad es variable mientras persistan bacilos viables en el esputo del enfermo. Pueden existir, aunque excepcionalmente, invasiones directas a través de mucosas o heridas de la piel. El reservorio es humano (en otras zonas aún tiene importancia el ganado vacuno). El período de incubación, desde la infección hasta la aparición de la lesión primaria (positivización tuberculínica), es de 2 a 10 semanas y, sin embargo, el tiempo entre la infección y desarrollo de la enfermedad puede ser de meses o años. El riesgo de padecer la enfermedad es mayor en los primeros 6-12 meses siguientes a la infección especialmente en niños de corta edad.

Los factores favorecedores de la reactivación de la tuberculosis son la edad avanzada, malnutrición, existencia de otra enfermedad pulmonar, alcoholismo, diabetes, resección gástrica, tratamiento con corticoides, inmunosupresión por enfermedad o por tratamiento farmacológico. En la actualidad el factor de riesgo más claramente asociado a tuberculosis es la infección por el HIV.

La tuberculosis es uno de los problemas de salud más importante a nivel mundial (probablemente es la enfermedad infecciosa de mayor magnitud), y aunque la incidencia es difícil de conocer con precisión, dado que la mayoría de los casos se producen en el tercer mundo (3,8 millones de casos declarados). La incidencia mundial de tuberculosis aumenta aproximadamente un 0,4% al año, pero lo hace con mayor rapidez en el África subsahariana y en los países de la antigua Unión Soviética. Se calcula que está infectada un tercio de la población mundial, estimándose la prevalencia de enfermedad tuberculosa en 22,5 millones de personas. Cada año se infectan 54 millones de personas en el mundo. Algunas estimaciones elevan a 8,7 millones de enfermos tuberculosos el número de casos anuales. La tuberculosis es la primera causa de muerte en el mundo (5% de todas las muertes, el 10% entre los adultos de 15-59 años y el 30% de las muertes en sujetos HIV (+) en África). La mortalidad estimada es de 1,7 a 2 millones de fallecimientos al año, incluyendo más de 300.000 niños.

Adicionalmente, la irrupción del SIDA y la aparición de fármacos resistentes influyen negativamente en la evolución de la enfermedad tuberculosa, y si en los últimos decenios existía una tendencia decreciente, en la actualidad se registra un incremento de casos. Las estimaciones de la OMS fueron en 1993 de, aproximadamente, 5 millones de casos de adultos infectados con el HIV y tuberculosis, localizándose un porcentaje importante de los mismos en África. En EE.UU. se registró un aumento de casos superior al 10% entre 1986 y 1991, especialmente en adultos jóvenes para reducirse a 6,8 casos por 100.000 en 1998 tras un importante programa de control que multiplicó por 15 su presupuesto. El objetivo es conseguir para el 2010 una tasa de eliminación de menos de 1 caso por millón de habitantes.

Además de la mortalidad o la incidencia y prevalencia de la enfermedad, otro indicador ampliamente utilizado es el Riesgo Anual de Infección (RAI) que mide la incidencia de infección tuberculosa o porcentaje de personas que se infectan en un año. El RAI es muy bajo en algunos países muy desarrollados, del orden del 0,01% y superior al 1% en los países de alta endemia.

En España, aunque las declaraciones del sistema EDO de tasas de tuberculosis respiratoria en los últimos 15 años se sitúan entre 16 y 25 casos por 100.000 habitantes, la enfermedad ha estado claramente infravalorada (**Tabla 1** y **Figura 1**).

En los últimos 4 años la tasa permanece por debajo de 20/100.000 habitantes/año. El número de casos de meningitis tuberculosa declarada permanece relativamente estable desde 1997, año en el que se inicia la declaración epidemiológica de esta forma clínica de enfermedad tuberculosa (**Tabla 2**). Es de destacar en este sentido la ausencia de casos de meningitis tuberculosa, en menores de 5 años, en los siete últimos años en la Comunidad Autónoma del País Vasco.

Dado que se conocía que estas cifras infravaloraban el problema, desde el Instituto de Salud Carlos III se promovió la realización de un estudio específico con la colaboración de 13 Comunidades Autónomas denominado Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT), y que recogió datos de TBC desde mayo de 1996 hasta abril de 1997, encontrándose una incidencia media de

Tabla 1. Tuberculosis respiratoria. España, 1978-2003

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1978	3.639	9,8
1979	4.165	11,1
1980	4.853	12,9
1981	5.473	14,5
1982	7.961	21,1
1983	8.987	23,6
1984	10.078	25,9
1985	10.749	27,3
1986	13.569	35,6
1987	9.468	23,6
1988	8.479	20,9
1989	8.058	19,7
1990	7.600	18,4
1991	9.007	23,1
1992	10.392	24,8
1993	9.474	24,2
1994	9.419	24
1995	8.764	22,3
1996	6.305	16
1997	9.278	23,5
1998	8.927	22,67
1999	7.730	19,61
2000	7.835	19,85
2001	7.441	18,83
2002	7.153	18,08
2003*	6.131	15,49

* Datos provisionales diciembre 2003.

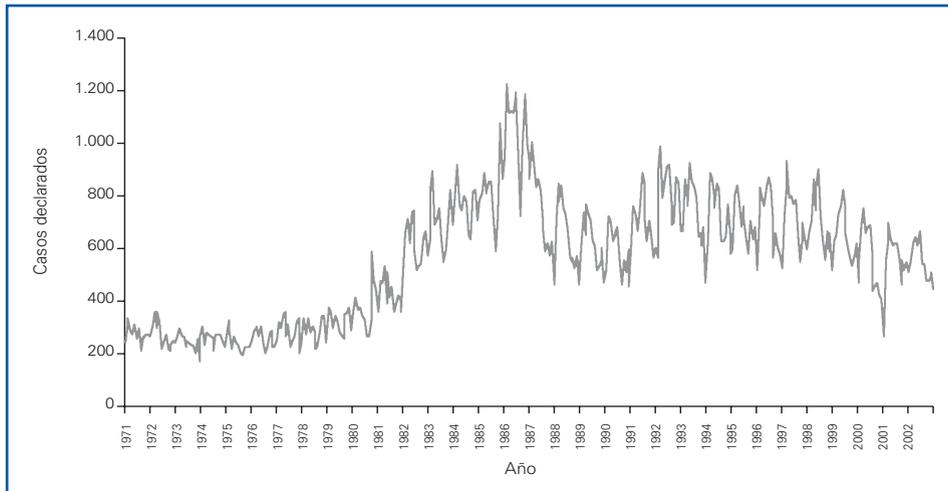
Fuente. Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO.

Tabla 2. Meningitis tuberculosa. España, 1997-2003

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1997	69	0,18
1998	85	0,22
1999	95	0,24
2000	93	0,24
2001	74	0,19
2002	94	0,24
2003*	77	0,19

* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente. Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 1. Tuberculosis. España 1971-2002. Serie cuatrimestral

38,51 casos/100.000 habitantes. La gran mayoría (34,6 por 100.000) eran casos iniciales, siendo el 36% baciloscopia (BK) positivos lo que se corresponde con una incidencia de 13,86 casos bacilíferos por 100.000 habitantes. En la Comunidad Autónoma del País Vasco la tasa de bacilíferos positivos fue durante 2001 del 8/100.000 y en 2002 del 9,2/100.000 habitantes. El grupo de edad de mayor incidencia de TBC era el de 25 a 34 años con 61,35 casos produciéndose el 61% de los mismos en menores de 45 años. Esta cifra es más elevada de la que sería de esperar dado nuestro nivel socioeconómico y además la distribución por edad de los casos (incluso antes de la aparición del SIDA) es desfavorable respecto a los países de la Unión Europea y Norteamérica, con un alto porcentaje de casos en adultos jóvenes. Esta situación es similar a la que se encuentra, en los mencionados países, en las poblaciones marginales (inmigrantes, altos niveles de pobreza, etcétera). El RAI estimado en España se puede situar del orden del 0,1-0,2%.

Terminología clínico-epidemiológica de interés en la TBC

Infección tuberculosa latente: Se define como aquella situación de infección con bacilos tuberculosos y de carácter subclínico. El niño está asintomático y no hay alteraciones radiológicas. Se pone de manifiesto mediante la positividad de la reacción tuberculínica (PPD).

Prevalencia de infección: Indica la proporción de personas infectadas en una población y fecha determinada. Se obtiene con exámenes tuberculínicos y se ex-

presa en porcentajes de reactores a una edad en concreto y en una fecha determinada.

Enfermedad tuberculosa: Niño infectado con manifestaciones clínicas, radiológicas, y/o anatomopatológicas. La microbiología puede ser o no positiva. El diagnóstico de probabilidad se basa en la concurrencia de criterios epidemiológicos, clínicos, radiológicos, reacción tuberculínica y anatomopatológicos. El diagnóstico de certeza requiere la presencia de cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Una baciloscopia positiva puede considerarse también como diagnóstica de certeza si se acompaña de clínica y/o radiología sugestivas.

Prevalencia de enfermedad: Indica el número de casos registrados de TBC en una fecha determinada. Se expresa en número de casos /100.000 habitantes.

Incidencia de enfermedad: Indica el número de casos nuevos aparecidos durante un año.

Riesgo anual de infección (RAI): Indica el porcentaje de población que es infectada o reinfectada durante un año.

Declive del RAI: Es el porcentaje del descenso anual del riesgo de infección. La tendencia a la auto extinción de la tuberculosis proporciona un declive del RAI de alrededor del 4-5% anual. El obtener un descenso mayor dependerá de las medidas de control que se establezcan en la comunidad.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de enfermedad tuberculosa son de localización pulmonar, representando las formas extrapulmonares (renal, ósea, meníngea, etcétera) el 15% del total. En los niños la enfermedad tuberculosa pulmonar se presenta en la mayoría de las ocasiones de forma generalmente oligosintomática, con febrícula, decaimiento, anorexia y manifestaciones respiratorias inespecíficas con tos, roncus, etcétera. En ocasiones se asocia a manifestaciones de hipersensibilidad a las proteínas del germen, siendo sugestivo la presencia de un eritema nodoso que se caracteriza por nódulos rojos, calientes y dolorosos a la palpación, que aparecen en las zonas de extensión de miembros, especialmente a nivel de la cresta tibial. La evolución espontánea del 90% de los casos de infección (tuberculosis latente) es hacia la curación, en la que el foco inicial y la adenopatía satélite desaparecen, se fibrosan y calcifican. En otras ocasiones, las menos, se asiste a la evolución de las lesiones con la aparición de complicaciones evolutivas derivadas del chancro de inoculación o nódulo de Ghon, pudiéndose presentar un aumento del tamaño del chancro de inoculación dando lugar a neumonía, o de una bronconeumonía en caso de diseminación broncogena, rotura del nódulo en la cavidad pleural ocasionando un derrame pleural y en otras raras ocasiones la perforación broncoalveolar con formación de una caverna primaria.

La radiología pulmonar abarca un amplio espectro de manifestaciones: adenopatías hiliares y/o paratraqueales, neumonías, bronconeumonías, pleuritis, imágines

miliares, cavitadas, etcétera. La enfermedad suele ser especialmente grave en los lactantes. El diagnóstico etiológico se establece por el aislamiento del microorganismo a partir del esputo o de secreciones gástricas (aspirado gástrico) en medios de cultivo específicos (Lowenstein-Jensen, BATEC). Las técnicas de amplificación genética (PCR) en muestras biológicas presentan, una aceptable sensibilidad y especificidad.

Vacunas contra la tuberculosis

La vacuna BCG fue descubierta en el año 1921 por Albert Calmette y Camille Guèrin, de cuyas iniciales toma el nombre (BCG = Bacilo de Calmette - Guèrin). Se trata de un bacilo vivo atenuado de *Mycobacterium bovis*. El uso masivo de la vacuna BCG comienza en el año 1947 con la Cruz Roja Danesa y en el año 1974 se incluye en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS. En España la primera vacuna se administra en Barcelona (1924) por el profesor Sayé, ampliándose la vacunación al resto del país por parte del Instituto de Higiene Alfonso XIII en 1927. En el año 1948 la Comisión nacional de vacunación antituberculosa dicta las normas basadas en el 1^{er} Congreso de París y en el año 1965 se publica el Plan de Erradicación de la Tuberculosis con la vacunación de recién nacidos, adolescentes y escolares, hasta el año 1973 en que cesa la vacunación de niños mayores pero se mantiene la recomendación de vacunar a los recién nacidos. Esta vacunación se suspende en Cataluña en 1974 y al comienzo de los 80 en el resto de España, manteniéndose en la actualidad la vacunación de los recién nacidos únicamente en la Comunidad Autónoma del País Vasco.

Tipos de vacunas

La única vacuna disponible en España es una vacuna que contiene bacilos vivos atenuados, derivados de una cepa de *Mycobacterium bovis* que proviene de la cepa original del bacilo de Calmette-Guèrin. Es de uso intradérmico, liofilizada a una concentración de 1 mg/mL (equivalente a 2-6 millones de bacilos viables) (Tabla 3).

Además de la vacuna disponible en España que deriva del lote Copenhagen 1331 (cepa Danesa) y que es la más utilizada a nivel mundial, existen múltiples vacunas en el mundo derivadas de distintas cepas o tipos, algunas de las cuales son: el tipo Francés (Pasteur 1173 P2) de gran difusión, Glaxo 1077, Japón (Tokio-172), Moreau (Brasil), Montreal (Canadá), Rusia y Tice (EE.UU.), que difieren en inmunogenicidad (las cepas Danesa 1331 y la Pasteur 1173 P2 son consideradas cepas de fuerte inmunogenicidad, mientras que las cepas Tokio-172 y Glaxo 1077 se consideran de débil inmunogenicidad) y en reactogenicidad, siendo más reactógenas las cepas de fuerte inmunogenicidad. En caso de no disponibilidad de la vacunas autorizadas en España, otras vacunas se encontrarían disponibles, a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros.

Tabla 3. Vacunas contra la tuberculosis (BCG) disponibles en España

Nombre comercial (Laboratorio)	Composición	Presentación Administración	Conservación	Termoestabilidad
Vacuna BCG® (Pharmacia & Upjohn)	<ul style="list-style-type: none"> • 0,075 mg. de <i>M. bovis</i> cepa Danesa 1331, mínimo 2×10^6 UFP. • Vial disolvente • Medio Sauton diluido 0,1 mL 	Vial monodosis = 0,1 mL Vial multidosis = 2 mL Estrictamente intradérmica < 1 año = 0,05 mL > 1 año = 0,1 mL	+2°C / +8°C No congelar Preservar de la luz Reconstituida utilizarla durante la sesión de vacunación (6-8 horas)	+ 0.ª C / + 8°C: 1 año + 22°C / +25°C: 20-30% de pérdida de viabilidad durante 3 meses de exposición + 35°C / +37°C: 20% de pérdida de viabilidad durante 3-14 días de exposición > +37°C: Inestable. A 70°C: 50% de pérdida de viabilidad durante 30 minutos de exposición

Nota: Oficialmente existen registradas en España dos vacunas. La otra es BCG LLTE EVANS (Medeva Pharma), pero de hecho y desde hace años solo está disponible la de Pharmacia-Upjohn y en general solamente en envase multidosis.

Entre otras vacunas disponibles comercialmente en Europa y Norteamérica se encuentran las siguientes: BCG Vaccine (Aventis Pasteur), TICE BCG (Organon Teknika Corp.), Mycobax (Aventis Pasteur), BCG Vaccine «SSI» (STATENS SERUM INSTITUT), y BCG Vaccine (Shire Biologics).

No existen vacunas combinadas de BCG.

Características de la vacuna ideal contra la tuberculosis

Una vacuna ideal contra tuberculosis debería: 1) ser segura, 2) demostrar protección en los modelos animales, 3) proteger contra enfermedad, y también contra la infección, 4) que sea protectora después de una sola dosis, no requiriendo preferiblemente la administración por vía intramuscular, 5) protección duradera y que genere memoria inmunológica, 6) que no interfiera con la prueba de la PPD, 7) barata de fabricar, 8) que sea estable al calor y tener un periodo de validez prolongado, 9) que no interfiera con la protección engendrada por otras vacunas, y 10) capaz de poder ser integrada en el calendario vacunal de la infancia.

Nuevas vacunas en investigación

Las actuales vacunas BCG disponibles presentan diversos inconvenientes entre los que merecen destacarse: 1) no protegen contra la infección tuberculosa, 2) positivizan la reacción tuberculínica, lo que interfiere con el diagnóstico de la infección y el estudio epidemiológico, 3) la efectividad protectora para la tuberculosis pulmonar

es limitada y 4) condiciona patogenicidad en los sujetos inmunocomprometidos. Por todo ello y dado el importante problema de salud pública que la tuberculosis representa se está trabajando intensamente en el desarrollo de nuevas vacunas antituberculosas con el fin de conseguir una vacuna altamente eficaz y segura.

Entre las principales líneas de investigación de nuevas vacunas contra la tuberculosis destacan:

- Vacunas atenuadas de *M. tuberculosis* producidas por mutaciones (cepas deficientes en isocitrato liasa por ejemplo) o deleciones de los factores de virulencia del germen, o bien por manipulación genética encaminada a expresar por parte del germen nuevos antígenos o citocinas.
- Vacunas de subunidades que contienen componentes inmunogénicos con capacidad de inducir respuestas protectoras en animales de experimentación. En este sentido existen varias líneas de investigación con el ESAT-6 y el antígeno 85B. Una vacuna de administración oral compuesta por dos antígenos de *M. tuberculosis* (ESAT-6 y antígeno 85B) combinados con el adyuvante MPL (monofosforil lipido A) se ha observado, cuando se administra por vía oral en ratones previamente infectados con *M. tuberculosis*, que induce respuestas celulares inmunes del tipo 1 estimulando las células presentadoras de antígeno y generando la liberación de citocinas proinflamatorias. En otro estudio experimental (el modelo «Cornell», efectuado en la Universidad norteamericana de Cornell), ha demostrado la prevención de reactivaciones de la enfermedad tuberculosa, en ratones con tuberculosis latente, mediante una vacuna «terapéutica» de ADN con el antígeno hsp65 (heat shock protein 65) de *M. tuberculosis*. Estos resultados, confirmados en otros modelos investigados, abren una nueva estrategia alternativa a la quimioterapia de la tuberculosis latente.
- Vacunas inactivadas de *M. tuberculosis*.
- Vacunas de DNA.
- Vacunas de vectores. Esta en desarrollo una vacuna que utiliza el vector MVA (modified vaccinia virus Ankara), se trata de una cepa atenuada del virus vacínea que tras múltiples pases celulares ha perdido su capacidad patogénica y que puede vehiculizar antígenos específicos de otros agentes infecciosos como el HIV o el *M. tuberculosis*. Actualmente se están desarrollando estudios con MVA en combinación con vacunas de DNA.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Las vacunas BCG varían tanto en eficacia como en inmunogenicidad. Las personas vacunadas desarrollan una respuesta inmunitaria de 8 a 14 semanas después de la vacunación, que se pone de manifiesto con la positivización de la prueba tuberculínica (PPD), siendo su negatividad considerada como indicador de vacunación no eficaz, aunque no sea universalmente aceptado su significado.

En cuanto a la eficacia, existen importantes diferencias en los estudios más acreditados que varían desde el 0% al 83%, lo que se justifica debido a las diferencias en los estudios, tanto en el diseño como en el número de casos, edades y categorías de enfermedad tuberculosa, son muy importantes. Dadas estas importantes diferencias, se ha intentado obtener una estimación objetiva de los mismos mediante la técnica estadística del metanálisis. Así el realizado por Colditz et al, asigna de manera global un 50% de eficacia con un 70% en la prevención de la mortalidad. En el caso de la prevención de las formas graves en los niños la discrepancia existente disminuye, siendo aceptada una eficacia superior (>80%), en especial si tenemos en cuenta la evidencia aportada por los estudios caso-control con confirmación de laboratorio, con lo que disminuye el sesgo de clasificación. Los datos de eficacia en la edad pediátrica se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Eficacia estimada de la BCG frente a la tuberculosis

Clasificación de los casos	Eficacia %	95% CI (*)
Casos de TBC (ensayo clínico)	74,2	(61,6 - 82,6)
Casos de TBC (caso control)	52,4	(37,9 - 63,5)
Muertes	64,8	(11,8 - 86,0)
Casos confirmados por laboratorio	82,6	(58,2 - 92,8)
Meningitis	64,4	(30,0 - 82,0)
TBC diseminada	78,0	(58,1 - 88,3)

Fuente: Colditz et al. Pediatrics 1995.

(*) Intervalo de confianza.

En cuanto a la duración del efecto protector, aunque tampoco se conoce, la mayoría de las evidencias sugieren que la eficacia persiste 10 años después de la vacunación del niño.

Recomendaciones

Las indicaciones son controvertidas, debido, por un lado, a la discordancia existente en los diversos estudios en cuanto a la eficacia de la vacuna y, por otro, a la positivización de la reacción tuberculínica (PPD) que la vacuna BCG produce y la interferencia de la misma como método diagnóstico de la infección tuberculosa.

Existe prácticamente unanimidad en considerar indicación estricta de la vacunación con BCG en:

- Niños PPD negativos en zonas o grupos de riesgo con elevado riesgo anual de infección (1%). En este caso se recomienda la vacunación del recién nacido.
- Niños PPD negativos con exposición a pacientes bacilíferos en los que el tratamiento no consigue la negativización del esputo (bacilíferos irreductibles).

En España, las recomendaciones del Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis, Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España, en cuanto a la protección de la persona no infectada indica: «La vacunación con BCG no está justificada de forma sistemática en España y debiera ser abandonada. No obstante, puede ser ofertada de forma individualizada en las siguientes circunstancias: 1) niños y jóvenes en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos irreductibles, y 2) empleados en contacto frecuente con enfermos tuberculosos o con sus muestras biológicas. En ambos casos el receptor de la vacuna debe carecer de infección tuberculosa y de cualquier proceso concomitante que contraíndique su aplicación: inmunodeficiencia y/o estado portador de HIV, fundamentalmente. Toda indicación de vacunación con BCG debería adscribirse a un protocolo aprobado por la unidad central propuesta por esta conferencia.»

Además, habría que incluir la indicación en niños PPD negativos que se desplacen a residir en países de alta endemia tuberculosa.

Los programas de vacunación BCG en el mundo

En el momento actual, aproximadamente 100 millones de niños reciben la vacuna BCG cada año, cifra creciente desde que se introdujo la vacuna en el PAI de la OMS en 1974. Estas vacunas son producidas por diversas empresas y su capacidad de producción es muy variable, así como la cobertura que se alcanza (Tabla 5).

Tabla 5. Cepas de vacuna BCG actualmente utilizadas en el mundo

Cepa	Número de productores mundiales	Millones de dosis producidas / año 2000	Capacidad máxima de producción
Russian-Russe	2	34	150
Glaxo 1077	2	54	70
Pasteur 1173 P2	5	54,1	108,
Sofia (SL222)	1	60	60
Tokyo 172	1	65	
D2PB302	5	80	100
Copenhagen 1331	2	120	300
Total	18	467,1	878,8

Fuente: OMS.

Estas vacunas se administran según diferentes políticas que en resumen se pueden agrupar en 4 categorías:

1. Nacimiento. Es la actual recomendación de la OMS y es la más frecuente en el mundo especialmente en los países en desarrollo.
2. En la infancia.
3. Dosis de recuerdo.
4. No de uso rutinario.

Además, según los distintos países de la región de la OMS a la que pertenecen existen diferentes políticas de vacunación en cuanto a la obligatoriedad o no de su aplicación (Tabla 6). Así en Europa, de los países que recomiendan la vacunación universal, 29 la consideran obligatoria y 7 voluntaria. En la Tabla 6 se presentan los datos de cobertura vacunal de algunos países europeos de nuestro entorno.

Tabla 6. Países y políticas de vacunación

Región OMS (Número de países)	1. ^a dosis administrada al nacimiento (<1 año)	Dosis administradas después del 1. ^{er} año (Recurso)	Cobertura vacunación en millones de dosis (%)
África (46)	46	0	16,9 (66%)
América (44)	30	2	14,9 (97%)
Mediterráneo Oriental (24)	18	3	14,7 (89%)
Europa (49)	34	8	9,6 (89%)
Sudeste Asiático (10)	10	0	35,3 (97%)
Pacífico Occidental (25)	18	1	26,6 (94%)

En nuestro entorno más próximo la situación es variopinta, así en Francia la vacunación contra la tuberculosis es obligatoria en los niños que entran en colectivos incluidas las guarderías. En los recién nacidos está indicada a los que tengan un riesgo especial. En Portugal está recomendada en el calendario vacunal de los recién nacidos. En el Reino Unido la vacuna es administrada entre los 10 y los 14 años y en las situaciones de riesgo en los recién nacidos. En EE.UU. está recomendada solamente en casos excepcionales: 1) Niños PPD negativos que están expuestos continuamente a pacientes no tratados o ineficazmente tratados y aquéllos expuestos a pacientes con cepas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniacida y a rifampicina. 2) En ciertas condiciones muy específicas de trabajadores sanitarios con alto riesgo de infección.

En Canadá actualmente sólo se recomienda la vacunación universal a los recién nacidos Premieres Nations, en especial a los que viven en reservas. Se les ofrece sistemáticamente la vacunación con consentimiento informado y además la vacunación está indicada en los siguientes grupos de riesgo: 1) Niños de familias en los que hay

antecedentes importantes de tuberculosis. 2) Comunidad o grupos de personas con RAI > 1%. 3) Trabajadores de la salud con especial riesgo sobre todo expuestos a enfermos multirresistentes y manipuladores de cultivos de *M. tuberculosis*. 4) recién nacidos en los que la madre está afectada de tuberculosis bacilífera. 5) Viajeros a países de alta prevalencia en algunas condiciones concretas.

Criterios para la suspensión del programa vacunal universal con BCG

Según la declaración de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (IUATLD) se deben cumplir diversos criterios antes de desaconsejar la vacunación en los países donde se vacune. Los requisitos básicos que debe poseer el país antes de suspender o modificar el programa de vacunación BCG son:

- Existencia de un adecuado programa de control de TBC.
- Existencia de un buen sistema de notificación de casos en los 5 años precedentes que permita estimar la incidencia anual por edad y grupo de riesgo, especialmente la meningitis tuberculosa y los casos con baciloscopia positiva.

Constituyen criterios de suspensión:

- Tasa media anual de tuberculosis pulmonar bacilífera en los 3 años anteriores \leq de 5 casos por 100.000 habitantes o
- Tasa media anual de meningitis tuberculosa en los 5 años previos en niños menores de 5 años de menos de 1 caso por 10 millones de habitantes o
- RAI de 0,1% o inferior.

Además según la misma IUATLD es aconsejable estimar el coste efectividad y coste eficacia del programa. Se debe conocer la tasa de complicación postvacunal (reacciones adversas) y valorar la relación de las mismas frente a la incidencia de enfermedad. En caso de suspensión de la vacunación universal es aconsejable la vacunación en los grupos de riesgo de infección.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

La dosis es de 0,1 mL en niños mayores de 1 año de edad. En los menores de 1 año la mitad de dosis (0,05 mL). Se administra por vía estrictamente intradérmica (**Figura 2**) en la zona superior del brazo junto a la inserción del músculo deltoides, con una jeringa de tuberculina (aguja de 0,45 mm. de calibre y 10 mm. de longitud, norma americana 26G \times 3/8"). El brazo debe encontrarse en un ángulo de 45° con el cuerpo. Es costumbre administrar la vacuna en el brazo izquierdo de manera sistemática (**Figura 3**). En la **Tabla 7** se resumen las principales características de la administración de la vacuna BCG en el niño.

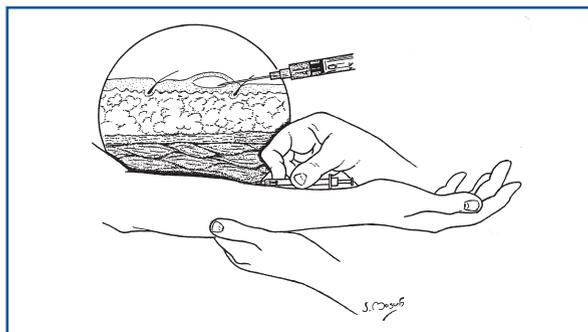


Figura 2. Detalle de la administración intradérmica de la vacuna BCG

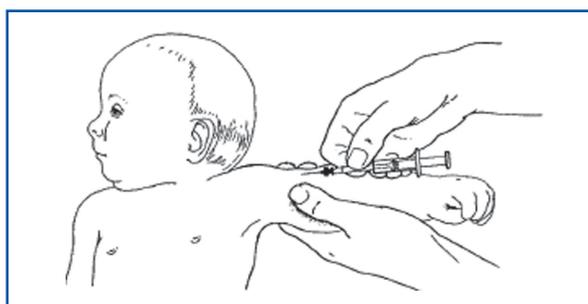


Figura 3. Técnica de administración de la vacuna BCG

Tabla 7. Procedimientos de la administración de la vacuna BCG en calendario vacunal en España (Comunidad Autónoma del País Vasco)

Vacuna BCG	Recomendaciones	Tener en cuenta
Edad de administración	Al mes de vida	Administrarla a cualquier edad, si individualmente está indicada
Volumen de dosis a administrar	< 1 año: 0,05 mL por dosis > 1 año: 0,1 mL por dosis	Ver instrucciones del fabricante
Número de dosis	1	—
Lugar de inyección	Tercio superior del brazo izquierdo, región deltoidea	—
Vía de administración	Intradérmica	La administración subcutánea o intramuscular incrementa considerablemente la reactogenicidad. Nunca vía intravenosa

Algunos días después de la vacunación (2-6 semanas) se desarrolla una pequeña pápula que va aumentando de tamaño y puede ulcerarse unas semanas más tarde, y además presentar una adenopatía satélite. La pápula persiste durante 2-3 meses y deja una cicatriz permanente. Esta reacción no requiere tratamiento. Los padres del niño vacunado deberán ser informados de esta reacción y del tratamiento correcto de la misma, explicando que no se trata de un efecto adverso sino de la reacción «normal» a la vacuna.

La revacunación no se recomienda de manera rutinaria.

Reacciones adversas

La reatogenicidad de la vacuna BCG depende en gran medida de la cepa vacunal que se utilice y de la técnica de administración empleada. Con una cepa y una técnica adecuadas, además de una correcta selección de susceptibles, la seguridad está ampliamente demostrada después de más de tres mil millones de dosis administradas desde 1921. La complicación de carácter leve/moderado más frecuente es la presencia de adenopatía regional ipsilateral, con o sin supuración (adenitis supurativa en el 4% de recién nacidos y 0,3% en niños mayores). Las reacciones locales en el punto de inoculación de mayor importancia, como úlceras y abscesos, son fundamentalmente causadas por una técnica no adecuada en cuanto a condiciones asépticas, o más frecuentemente debido a la inyección no estrictamente intradérmica (subcutánea o intramuscular), o por la vacunación de individuos previamente infectados. Aunque es una complicación frecuentemente mencionada, es difícil encontrar cicatrices queloides y lesiones tipo lupus, estando estas lesiones claramente relacionadas con inyecciones en la zona superior a la inserción del músculo deltoides.

Las complicaciones más graves tras la vacunación con BCG esta representada por las osteitis/osteomielitis y que han sido más frecuentemente comunicadas en Finlandia, Suecia y en países de la Europa del este, debido fundamentalmente al cambio de la cepa vacunal que tradicionalmente utilizaban. La infección generalizada por vacuna BCG y la meningitis tuberculosa han sido ocasionalmente descritas en la literatura médica y generalmente observadas en pacientes inmunocomprometidos. En pacientes inmunodeprimidos con infección por el HIV la vacuna BCG presenta un mayor porcentaje de complicaciones moderadas y graves. La OMS recomienda en áreas de alta incidencia de tuberculosis y SIDA la vacunación en el momento del nacimiento en niños antes de su afectación inmunológica. Si el niño presenta estado de inmunosupresión la vacuna no debe administrarse.

En niños sanos inmunocompetentes las reacciones graves son muy infrecuentes. La osteitis incide con una frecuencia baja inferior a 50 casos por millón de vacunados (de 0,01 a 43,4 casos/millón) y la becegeitis generalizada con una frecuencia aproximada de 1 caso por millón de vacunados (de 0,06 a 1,56/millón). En la mayo-

ría de los casos de diseminación de la BCG se encuentra algún defecto del sistema inmune preferentemente relacionado con la inmunidad celular.

Precauciones y contraindicaciones

Constituyen contraindicaciones de la vacuna BCG:

- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. En pacientes no inmunodeprimidos con infección asintomática por el HIV, puede valorarse la vacunación dependiendo del riesgo de infección (área geográfica, grupo de riesgo, medio socio-familiar).
- Personas con PPD positiva o enfermedad tuberculosa.
- Niños con enfermedades cutáneas generalizadas.
- Aunque el embarazo no constituye una contraindicación estricta, se debe valorar individualmente el riesgo de infección, especialmente en el primer trimestre. Si es posible debe posponerse la vacunación hasta después del parto.

Interacciones y compatibilidades

Diferentes estudios han demostrado que la asociación de la BCG con otras vacunas no aumenta la reactogenicidad y que se desarrolla una inmunidad comparable a la que se obtiene con su aplicación aislada siempre y cuando el lugar de aplicación sea diferente al de las otras vacunas, cosa fácil por otra parte, dado lo diferente de la técnica de aplicación de la vacuna BCG (vía intradérmica) en relación al resto de las vacunas. Las vacunaciones que se realicen en los meses posteriores no deben aplicarse en el brazo usado para la BCG por el riesgo de linfadenitis.

La BCG no deberá administrarse durante las cuatro semanas siguientes a la administración de una vacuna con virus vivos.

Actuación en casos especiales

Actuación en brotes

La actuación más importante en el control de la tuberculosis es el diagnóstico rápido precoz junto al tratamiento correcto de los casos bacilíferos, así como el estudio de contactos y por extensión el de los brotes que aparezcan en comunidades cerradas. En la **Figura 4** se presenta el algoritmo de actuación en el estudio de contactos pediátricos. El objetivo, por tanto, de todos los programas es identificar y tratar las fuentes de infección para impedir la transmisión; esta búsqueda de casos es pasiva en situaciones normales y debe convertirse en activa en los grupos de riesgo, o ante la existencia de brotes en colectividades cerradas.

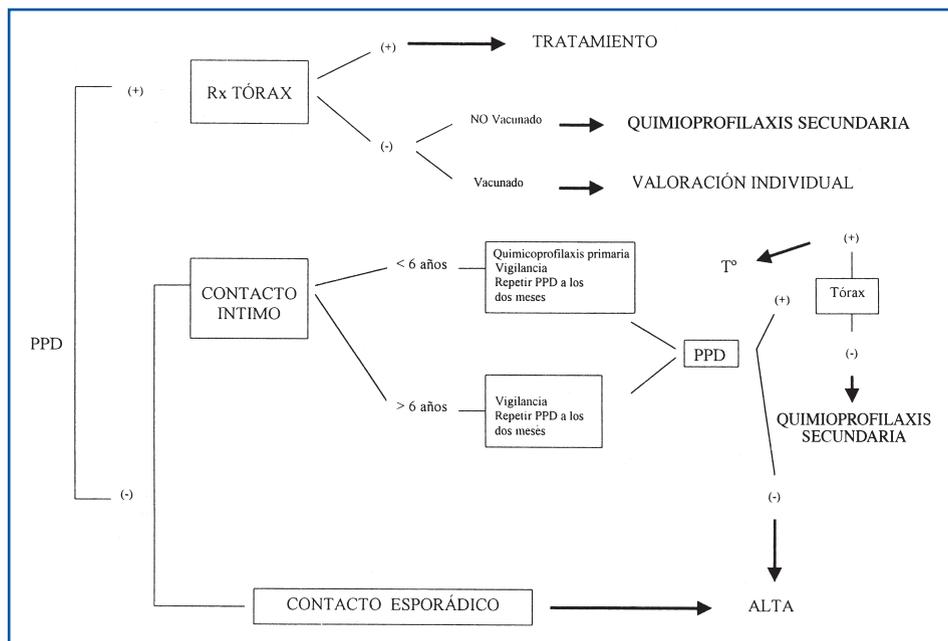


Figura 4. Protocolo de estudio de contactos en niños menores de 15 años

Vacunación de contactos

La vacunación de contactos no está indicada, salvo en niños PPD negativos con exposición a pacientes bacilíferos irreductibles (ver Recomendaciones).

Inmunoprolifaxis pasiva

No disponible.

Quimioprolifaxis

La tendencia actual, a partir de la propuesta de la American Thoracic Society y Centers for Disease Control and Prevention es a utilizar el término de «tratamiento de la infección tuberculosa latente», intentando también desterrar el concepto de terapia preventiva. Se lleva a cabo con isoniacida a dosis de 5-10 mg/kg/día (10-20 mg/kg/día según los CDC) (máximo 300 mg/día) durante 6-9 meses. En caso de resistencia o intolerancia a la isoniacida puede administrarse rifampicina durante cuatro meses a dosis de 10-20 mg/kg/día (máximo 600 mg/día).

Otras consideraciones prácticas

Hay que insistir en que la actual vacuna BCG en nuestro medio tiene un escaso papel en el control de la tuberculosis, en especial si la comparamos con el precoz y correcto diagnóstico y tratamiento de los enfermos tuberculosos y con la identificación y el tratamiento de las personas con tuberculosis latente. En la actualidad solamente la Comunidad Autónoma del País Vasco tiene incluida la vacuna BCG en el calendario vacunal de la infancia.

La actual vacuna BCG es relativamente eficaz y es la vacuna más utilizada en el mundo en la actualidad pero es insuficiente para afrontar el control mundial de la TBC, por lo que el camino de la investigación se ha orientado fundamentalmente a mejorar la vacuna existente y a identificar nuevas vacunas más eficaces y seguras.

La vacuna ideal debería ser eficaz no sólo en los individuos no infectados, sino en los que lo están previamente, que son los que más riesgo tienen de enfermar. Un problema adicional con las vacunas contra la TBC es la inexistencia de marcadores subrogados de protección para poder medir la inmunidad conferida por la vacunación.

Bibliografía

- AGGER EM, ANDERSEN P. «A novel TB vaccine; towards a strategy based on our understanding of BCG failure». *Vaccine* 2002; 21: 7-14.
- ALTET MN, ALCAIDE J, JÍMEZ MA, MILÁ C, SOLSONA J, SOUZA ML, et al. «La vacuna BCG: la controversia continúa». *Vacunas* 2003; 4: 95-101.
- BRITTON WJ, PALENDIRA U. «Improving vaccines against tuberculosis». *Immunology and Cell Biology* 2003; 81: 34-45.
- Centers for Disease Control and Prevention. «The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET) and the Advisory Committee on Immunization Practices». *MMWR* 1996; 45 (RR-4):1-18.
- Centers for Disease Control and Prevention: «Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment ACET». *MMWR* 1999; 48 (RR09):1-13.
- Centers for Disease Control and Prevention Progressing Toward Tuberculosis Elimination in Low-Incidence Areas of the United States. «Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis». *MMWR* 2002; 51(RR05); 1-16.
- COLLINS HL, KAUFMANN HE. «Prospects for better tuberculosis vaccines». *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 21-28.
- COLDITZ A, BERKEY C, MOSTELLER F et al. «The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis. Meta-Analyses of the published literature». *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
- COLDITZ A, BREWER TF, BERKEY CS et al. «Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis». *JAMA* 1994; 271: 698.
- CHAMBERS MA, WILLIAMS A, GAVIER-WIDEN D et al. «Identification of a Mycobacterium bovis BCG auxotrophic mutant that protects guinea pigs against M. bovis and hemato-

- genous spread of *Mycobacterium tuberculosis* without sensitization to tuberculin». *Infect Immun* 2000; 68: 7094-7099.
- DOHERTY TM, OLSEN AW, PINXTEREN L, ANDERSEN P. «Oral Vaccination with Subunit Vaccines Protects Animals against Aerosol Infection with *Mycobacterium tuberculosis*». *Infect Immun* 2002; 70: 3111-3121.
- DYE C, SCHEELE S, DOLIN P et al. «Global Burden of Tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country». *JAMA* 1999; 282: 677-686.
- FENG CG, BLANCHARD TJ, SMITH GL, HILL AV, BRITTON WJ. «Induction of CD8+ T-lymphocyte responses to a secreted antigen of *Mycobacterium tuberculosis* by an attenuated vaccinia virus». *Immunol Cell Biology* 2001; 79: 569-575.
- FINE PE, CARNEIRO IA, MILSTIEN JB, CLEMENTS CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. World Health Organization, Geneva 1999.
- GARCÍA JF, AGUADO JM. «El futuro de la prevención de la tuberculosis». *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 391-397.
- GINSBERG AM. «What's new in tuberculosis vaccines?». *Bull World Health Organization* 2002; 80: 483-488.
- Grupo de Trabajo del PMIT: La tuberculosis en España: Resultados del Proyecto Multicéntrico de investigación sobre tuberculosis. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 1999.
- Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. «Interpretación de la prueba de tuberculina en niños». *An Esp Pediatr* 2003; 59:582-585.
- Grupo de trabajo sobre tuberculosis. «Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España». *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
- HESSELING A C, ACHAAF HS, HANEKON WA, BEYERS N, COTTON MF, GIE MF et al. «Danish Bacille Calmette-Guèrin Vaccine-Induced Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children». *Cin Infect Dis* 2003; 37: 1226-1233.
- International union against tuberculosis and lung disease. «Criteria for discontinuation of vaccination programmes using BCG in countries with a low prevalence of tuberculosis». *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 179-180.
- JASMER RM, NAHID P, HOPEWELL PH. «Latent tuberculosis infection». *N Engl J Med* 2002; 347: 1860-1866.
- MARTÍNEZ ALSINA N, SASTRE DE LA FUENTE R. «Vacunas frente a la tuberculosis». *Atención Primaria* 2002; 30: 401-404.
- MUSTAFA ABU S. AL-ATTIYAH R. «Tuberculosis: looking beyond BCG vaccines». *J Postgr Med* 2003; 49: 134-140 .
- PYM AS, BRODIN P, MAJLESSI L, BROSCHE R, DEMANGEL C, WILLIAMS A, et al. «Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis». *Nat Med* 2003; 9: 533-539.
- REYN CF, VUOLA JM. «New vaccines for the prevention of tuberculosis». *Clin Infect Dis* 2002; 35: 465-474.
- RISKA PF, CARLETON S. «Latent tuberculosis: models, mechanisms, and novel prospects for eradication». *Sem Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 263-272.
- TURNBULL FM, MCINTYRE PB, ACHAT HM, WANG H, STAPLEDON R, GOLD M et al. «National study of adverse reactions after vaccination with Bacille Calmette-Guèrin». *Clin Infect Dis* 2002, 34: 447-453.
- WHO. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes, a discussion document (WHO/V&B/99.23). Geneva: WHO. (<http://www.who.int/vacines-documents/DocsPDF99/www9943.pdf>).

World Health Organization. «BCG immunization programmes». Wkly Epidemiol Rec 2001; 76: 33-39.

World Health Organization. «This month's special theme: Tuberculosis». Bull World Health Organization 2002 80: 426-523 .

World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report 2003. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2003.316.

Recursos en Internet

<http://www.umdj.edu/ntbcweb>

<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/faqs/qa.htm>

<ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/mmwr/rr/rr4504.pdf>

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5211.pdf>

<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/tuberculosis.htm>

<http://www.niaid.nih.gov/publications/blueprint/toc.htm>

<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/default.htm>

<http://www.immunisation.nhs.uk/vbcg.html>

<http://www.eurotb.org/>

<http://www.aepap.org/previnfad/TBC.htm#ppioTBC>

<http://www.niaid.nih.gov/dmid/tuberculosis/tbvaccine.htm>

<http://cisid.who.dk/tb/default.asp?SL=E>

<http://193.146.50.130/uit/uit.html>

<http://cisid.who.dk/VIP/IMM/BCGImmSchedule.asp>

<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9943.pdf>

<http://www.who.int/vaccines/en/tuberculosis2.shtml>

[http://www.who.int/docstore/bulletin/pdf/2002/bul-6-E-2002/80\(6\)483-488.pdf](http://www.who.int/docstore/bulletin/pdf/2002/bul-6-E-2002/80(6)483-488.pdf)

<http://www.who.int/docstore/bulletin/tableofcontents/2002/vol.80no.06.html>

http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/tb_clinical_trials.pdf

http://www.pasteur.fr/recherche/EC_TBvaccine/

<http://www.who.int/gtb/publications/globrep/index.html>

http://www.who.int/gtb/Country_info/index.htm

<http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lecturetuberculosis>

<http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lecturetuberculosis>

Preguntas

¿En que CC.AA. se mantiene la vacuna BCG en el calendario vacunal de la infancia?

La única CC.AA. que vacuna con BCG en calendario vacunal de la infancia es el País Vasco

¿Qué efectividad tiene la vacuna BCG?

Es variable según la cepa vacunal utilizada. Se acepta que tiene una efectividad del 50-60% para las formas pulmonares y del 80% para las formas graves de tuberculosis (tuberculosis de órganos, diseminada y meningitis)

¿Cuánto dura la protección inferida por la vacuna BCG?

Aproximadamente 10-15 años

¿En quiénes esta contraindicada la vacuna BCG?

En las personas que padezcan:

- enfermedad inmunosupresora de cualquier naturaleza o esten tomando medicación inmunosupresora;
- niños HIV positivos;
- presenten enfermedad tuberculosa activa o latente;
- en las gestantes;
- infecciones generalizadas de la piel;
- personas que hayan recibido en las tres semanas previas otra vacuna de gérmenes vivos (a excepción de la vacuna VPO), aunque la administración simultánea de 2 vacunas vivas en el mismo momento no esta contraindicada.

Varicela

*Jesús Ruiz Contreras
Javier de Aristegui Fernández*

Microorganismo causal

El virus varicela zoster (VVZ) es un alfaherpesvirus. Tiene una doble hélice de DNA que codifica 70 proteínas. Como todos los herpesvirus, goza de la capacidad de persistir en el organismo (ganglios raquídeos de las raíces sensitivas posteriores) en estado latente después de producir la primoinfección. La infección primaria da lugar a la varicela, mientras que la manifestación de la reactivación es el herpes zoster.

Epidemiología

La varicela es una enfermedad distribuida por todo el mundo. La incidencia por grupos de edad varía según la localización geográfica. En los países templados, la mayor incidencia tiene lugar entre los 5 y 9 años de edad, y más del 90% de los casos ocurre antes de los 20 años. En las zonas tropicales la incidencia máxima de varicela se da en adultos.

La mortalidad de la varicela en personas sanas es alrededor 2/100.000, pero en los niños menores de 1 año alcanza hasta 6-8 casos/100.000 y en adultos mayores de 30 años 25 casos/100.000. Un estudio realizado en los Estados Unidos, desde 1970-1994, ha corroborado estos datos: la mortalidad es 25 veces más alta en adultos y 4 veces mayor en lactantes menores de 1 año que en niños entre 1 y 4 años de edad. En ese país mueren cada año alrededor de 100 personas, la mayoría de ellas sanas, por complicaciones relacionadas con la varicela. Aproximadamente la mitad son niños menores de 15 años y el 90% de ellos no tiene ningún factor de riesgo. Durante 1999 en Cataluña fueron hospitalizados 83 niños (2,3 por mil), falleciendo uno de ellos por bronconeumonía; sólo dos niños eran inmunodeprimidos. Extrapolando estos datos a la cohorte de niños que nacen en España, podrían estimarse 3.500-4.000 hospitalizaciones/año y 4-5 muertes anuales.

En los últimos años parece apreciarse, en algunos países desarrollados, un discreto incremento de casos de varicela en la edad adulta. Un estudio reciente, realizado en España, ha demostrado que un 6% de personas entre los 15-24 años carece de anticuerpos frente a la varicela, mientras que entre los 35-44 años prácticamente el 100% es seropositivo para esta enfermedad. Esto significa que hay un número importante de casos de varicela en adultos. La Red de Médicos Centinela de Madrid registró, en las primeras 36 semanas de 1999, 3.758 casos de varicela de los que un 5% ocurrió en personas mayores de 14 años de edad. La desviación de la enfermedad hacia edades superiores puede tener consecuencias importantes, como un aumento de las complicaciones y de la mortalidad. Aunque menos de un 10% de los casos de varicela ocurre en personas mayores de 20 años, hasta un 55% de las muertes relacionadas con esta infección se produce en este grupo de edad.

Algunas familias de inmigrantes que llegan a España procedentes de zonas tropicales son susceptibles a la varicela. Cuando algunas de estas personas tienen contacto con un caso de varicela se producen pequeños brotes de la enfermedad en los que característicamente se afectan también los adultos.

En la **patogenia** de la enfermedad la infección por el VVZ se produce a través del tracto respiratorio y probablemente de la conjuntiva. La transmisión se realiza generalmente de persona a persona mediante las secreciones respiratorias infectadas. También es posible por inhalación de gotitas suspendidas en el aire, o por contacto directo o inhalación del material aerosolizado de las vesículas. El VVZ se acantona en los ganglios nerviosos sensitivos a partir de las lesiones primarias de piel y mucosas, desplazándose en sentido aferente a lo largo del axón neuronal donde pueden permanecer en estado latente por tiempo indefinido. Con motivo de determinados estímulos (cualquier situación clínica que conlleve una disminución de la inmunidad celular), los virus VVZ que permanecían en estado de latencia pueden reactivarse y emigrar por el mismo axón en sentido eferente hasta las zonas cutáneomucosas donde se producen las lesiones típicas del herpes zoster.

El período de contagio se extiende desde 1-2 días antes de la aparición del exantema hasta 5 días después del inicio del primer brote de vesículas, cuando todas las lesiones están en fase de costra. En los pacientes inmunocomprometidos la duración del período de contagio se alarga notablemente como consecuencia de los numerosos brotes de lesiones cutáneas que presentan.

La transmisión intrauterina da lugar a la **varicela congénita** que ocurre en el 1-2% de los hijos de mujeres que padecen la infección durante el primer o segundo trimestre de gestación. El riesgo es mayor cuando la infección materna se produce entre las 13 y 20 semanas de gestación (2%) que cuando lo hace en las primeras 12 semanas (0,4%). Cuando una mujer padece varicela 5 días antes o 2 días después del parto, entre un 15 y un 30% de los recién nacidos sufre una **varicela perinatal** con una letalidad que puede alcanzar hasta el 30% de los casos.

En ocasiones se producen **brotes nosocomiales** en los hospitales, en los que el personal sanitario, los enfermos o sus familiares, transmiten la enfermedad a pacien-

tes hospitalizados. Cuando la infección afecta a pacientes inmunodeprimidos, prematuros, o recién nacidos de bajo peso, produce una morbilidad elevada.

La incidencia anual de varicela en un país es aproximadamente igual a la cohorte de niños nacidos cada año. En los EE.UU., antes de la introducción de la vacunación universal contra la varicela en 1995, se producían alrededor de 4 millones de casos anuales con 4.500 hospitalizaciones y 100 fallecimientos. El 3% de los casos se presentaban en menores de un año de edad, un tercio entre 1 y 4 años, y un 44% en niños de edad escolar (5 a 9 años). Más de un 90% de los casos y más del 60% de las hospitalizaciones ocurrían en niños menores de 10 años.

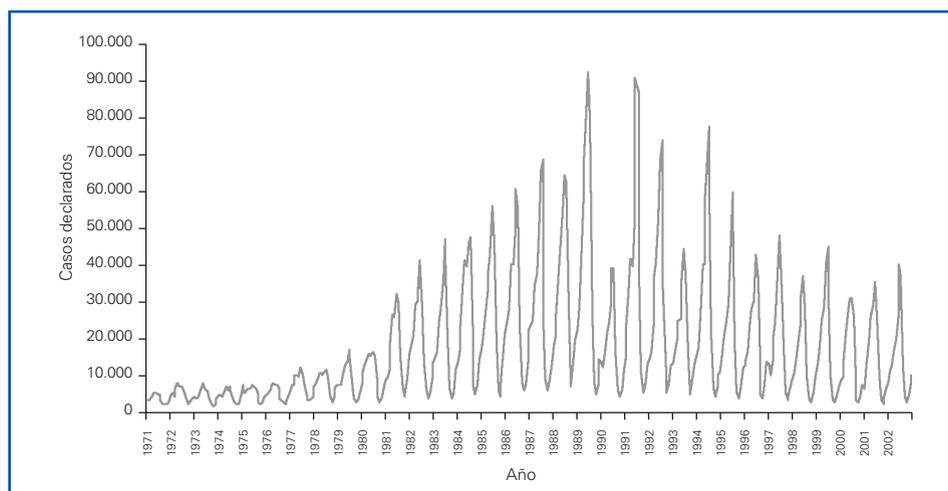
En España, se declaran anualmente en los últimos años alrededor de 300.000 casos anuales, lo que arroja unas tasas de aproximadamente 500/100.000 habitantes/año. En la **Tabla 1** se muestra el número de casos e incidencia declarada (EDO)

Tabla 1. Número de casos e incidencia declarada (EDO) de varicela en España, 1980-2003

Año	Número de casos	Tasa × 100.000 habitantes
1980	126.597	338
1981	201.387	533
1982	241.659	636
1983	259.738	681
1984	308.557	805
1985	327.454	851
1986	376.672	976
1987	373.208	964
1988	397.041	1.023
1989	512.426	1.318
1990	231.498	594
1991	445.712	1.142
1992	389.588	997
1993	256.865	656
1994	370.061	945
1995	296.107	755
1996	240.143	613
1997	230.177	585
1998	193.867	492
1999	225.745	572
2000	183.109	464
2001	196.631	498
2002	196.257	496
2003*	174.989	419

* Datos provisionales diciembre 2003.

Fuente. Centro Nacional de Epidemiología. Declaración EDO.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 1. Varicela. España 1971-2002. Serie cuatrisesmanal

de varicela en España durante los años 1980-2003. En la **Figura 1** se representan las series cuatrisesmanales de varicela declaradas al sistema EDO durante 1971-2002.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación de la enfermedad suele ser 14-15 días, aunque oscila entre 10 y 21 días. En los pacientes inmunodeprimidos puede ser más corto mientras que en los que reciben inmunoprofilaxis pasiva puede ser más prolongado.

La primoinfección en personas susceptibles da lugar a la varicela, enfermedad sistémica con dos fases de viremia: una primaria que aparece tras la replicación en los ganglios linfáticos regionales; y una secundaria, mucho más intensa después de que el VVZ se multiplica en el sistema retículoendotelial. La inmunidad que se genera tras la primoinfección se mantiene durante toda la vida, aunque ocasionalmente se han descrito casos de varicela recidivante en sujetos inmunodeprimidos e incluso en niños sanos.

Tras la resolución de la varicela, el VVZ queda en estado latente en los ganglios de las raíces sensitivas dorsales y los ganglios de los nervios sensitivos craneales, a donde llega por vía retrógrada desde las vesículas cutáneas. La latencia implica un delicado equilibrio entre el virus, que expresa sólo unos pocos genes necesarios para mantener este estado y la inmunidad celular del huésped. El debilitamiento de la inmunidad celular con la edad, las situaciones de inmunodepresión congénitas o adquiridas, la exposición del niño intraútero y otros estados transitorios de inmunodepresión, favorecen la reactivación del virus, que retrógradamente desciende por los nervios sensitivos hasta

el dermatoma correspondiente causando la típica lesión metamérica cutánea del herpes zoster. A diferencia de la varicela, el herpes zoster puede ser recurrente.

Aunque se considera que la varicela es una enfermedad benigna, lo cierto es que puede tener complicaciones graves y no está exenta de mortalidad. Casi un tercio de las personas que mueren de varicela lo hacen como consecuencia de una neumonía varicelosa. Otras causas de muerte son: complicaciones del sistema nervioso central, infecciones secundarias y complicaciones hemorrágicas. Un hecho destacable es que en los últimos años se ha apreciado una disminución de la frecuencia de **neumonía varicelosa** y de las complicaciones neurológicas, que paralelamente se ha acompañado de un incremento de las complicaciones hemorrágicas y de las infecciones secundarias, sobre todo las infecciones invasoras por estreptococo beta hemolítico del grupo A.

Se ha estimado que la neumonía varicelosa aparece en 1 de cada 400 adultos sanos que padecen la varicela, aunque en algunos estudios se encuentra una frecuencia mucho mayor. Los fumadores y las mujeres embarazadas son especialmente propensos a esta complicación. En las mujeres gestantes, la mortalidad de la neumonía varicelosa antes del advenimiento de los antivirales era del 36-41%, y aunque el tratamiento con aciclovir la ha disminuido notablemente, todavía oscila entre el 11-15%. Entre los factores que se asocian a neumonía en la mujer embarazada se cuentan: tabaquismo habitual (OR 5,5, IC 95% 1,8-16,5), afectación en el tercer trimestre de la gestación (OR 4,0, IC 95% 1,4-11,9%) y la existencia de más de 100 vesículas (OR 17,0, IC 95% 2,1-134,6), aunque este último factor no ha sido constatado en todos los estudios.

Entre un 7-30% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) u otros estados de inmunodepresión, que adquieren la infección, desarrollan una **varicela progresiva** con numerosos brotes de lesiones cutáneas, diseminación visceral (neumonía, encefalitis, hepatitis, miocarditis, nefritis, pancreatitis, enterocolitis y coagulación intravascular diseminada) y una mortalidad de hasta el 7-15%. El riesgo de diseminación visceral en los niños con leucemia linfoblástica aguda aumenta cuando la exposición pasa inadvertida y continua administrándose quimioterapia durante el periodo de incubación. También aumenta cuando el número de linfocitos es menor de 500/mm³. Los pacientes con trasplante de médula ósea que se infectan por el VVZ tienen también un riesgo muy alto de desarrollar esta forma grave de la enfermedad. En los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido, la varicela tiene un curso más prolongado y grave que en las personas sanas, pero la neumonía varicelosa y la diseminación visceral son mucho menos frecuentes que en los niños con LLA.

Las **infecciones bacterianas secundarias de la piel** son la causa más importante de morbilidad asociada a varicela en niños sanos. Las bacterias implicadas con más frecuencia son *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, que causan, sobre todo, infecciones de piel y tejidos blandos tales como impétigo, celulitis y abscesos subcutáneos. Además, las infecciones bacterianas son también una causa de mortalidad. De hecho, la frecuencia de muertes por infecciones bacterianas asociadas a varicela ha aumentado desde un 3% a un 13% en los últimos años. Este incremento es paralelo a una incidencia mayor de infecciones invasoras por estreptococo de grupo A, como miositis, fascitis necroti-

zante, bacteriemias, neumonías, artritis, sepsis, shock tóxico estreptocócico y otras. Algunos estudios han estimado que el riesgo de padecer una infección invasora por *Streptococcus pyogenes* tras una varicela es 40 -60 veces superior al de la población general.

Las **complicaciones neurológicas**, como la cerebelitis y la meningoencefalitis, siguen en frecuencia a las infecciones bacterianas en los niños sanos. La cerebelitis ocurre en 1 de cada 4.000 casos. La meningoencefalitis es mucho más rara (1,7/100.000 casos) pero tiene una mortalidad que oscila entre el 5-20% y hasta un 15% de los supervivientes quedan con secuelas neurológicas. Otras complicaciones neurológicas menos frecuentes son: la mielitis transversa, el síndrome de Guillain Barré y la neuritis óptica. El síndrome de Reye prácticamente ha desaparecido como complicación de la varicela desde que no se utiliza la aspirina como antitérmico en los niños.

La **varicela en la mujer embarazada**, en el primer o segundo trimestre de gestación, da lugar en el 1-2% de los casos, a una **varicela congénita** o embriopatía por varicela, caracterizada por cicatrices cutáneas y atrofia de extremidades, coriorretinitis, cataratas, hidrocefalia y otras anomalías. El riesgo es más alto cuando la infección de la madre se produce entre las 13 y las 20 semanas de gestación, mientras que antes de las 12 semanas sólo un 0,25% de los fetos sufrirán la infección. En la mujer embarazada, la profilaxis postexposición con gammaglobulina hiperinmune varicela zoster parece evitar el riesgo de embriopatía. No se ha descrito varicela congénita cuando la madre padece zoster durante embarazo. La **varicela perinatal** ocurre en un 15-30% de recién nacidos, cuando la madre padece la enfermedad en los cinco días previos al parto o en los dos días siguientes al mismo. Clínicamente se caracteriza por diseminación visceral y una mortalidad de hasta el 30%.

En general, la varicela es más grave a medida que aumenta la edad y en enfermedades o tratamientos que cursan con inmunodepresión celular (**Tabla 2**). Los esteroides sistémicos, dependiendo de la dosis y el tiempo de utilización, predisponen a formas graves de varicela, Dosis de prednisona inferiores a 2 mg/kg/día, o su equivalente, no suelen ocasionar ningún efecto anómalo sobre el curso de la enfermedad, aunque datos recientes sugieren que dosis más bajas pueden aumentar el riesgo de complicaciones.

Las personas con **infección por el HIV** no parecen tener riesgo de diseminación visceral, pero en ellos son frecuentes las recurrencias en forma de zoster o formas prolongadas de varicela. Se ha estimado que los niños con infección por el HIV, con menos del 15% de linfocitos CD4, padecen una varicela, tienen un riesgo del 80% de padecer zoster en los 2-3 años siguientes.

La expresión clínica de la reactivación del VVZ es el **herpes zoster**. Ocurre con más frecuencia en personas mayores de 60 años (2,5-7 casos/1.000 personas) y en pacientes inmunodeprimidos, aunque puede aparecer, también, en el 0,8-2% de los niños que han sido expuestos a la infección VVZ intranatalmente, casi siempre en los dos primeros años de vida. Hasta el 15% de las personas de más de 80 años han padecido un episodio de zoster. Un 35% de las personas mayores de 50 años que padecen zoster presentan una neuralgia post-herpética de más de 6 meses de duración.

Tabla 2. Personas con riesgo de varicela grave

- Adolescentes > 14 años y adultos
- Mujeres embarazadas
- Niños menores de 1 año
- Recién nacidos de madres con varicela en el periodo perinatal
- Inmunodeficiencias congénitas
- Inmunodeficiencias adquiridas
 - Leucemias
 - Tumores
 - Infección por el HIV
 - Trasplantes de progenitores hemopoyéticos o de órganos sólidos
- Niños en tratamiento crónico con salicilatos
- Niños en tratamiento con inmunosupresores
- Niños en tratamiento sistémico con corticoides
- Niños con enfermedad cutánea diseminada
- Niños con enfermedades pulmonares crónicas

Vacunas contra el virus de la varicela-zoster

Todas las vacunas de varicela disponibles actualmente derivan de la cepa Oka, vacuna de virus vivos atenuados desarrollada inicialmente por Takahasi y colaboradores en 1974 en Japón. Esta cepa vacunal fue aislada del líquido de las vesículas de un niño sano de 3 años de edad con varicela, cuyo apellido era Oka. La atenuación de la cepa se realiza con pases seriados a baja temperatura (34°C) en células de pulmón de embrión humano, fibroblastos de embrión de cobaya (GPEF) y células diploides humanas (WI-38 y MRC-5). Todas las vacunas aprobadas contienen > 1.350 unidades formadoras de placas (UFP) en cada dosis de 0,5 mL. También llevan cantidades traza de neomicina.

Se dispone en el mercado mundial de tres preparados vacunales, todos ellos procedentes de la cepa OKA (OKA VZV, OKA/Merck y OKA-RIT), que difieren entre sí en la elaboración, presentan pequeñas diferencias en las secuencias génicas y en el modo de la conservación de la vacuna. Actualmente, se utiliza la vacuna sistemáticamente en el calendario vacunal en EE.UU., Uruguay, Australia y en 6 regiones de Canadá y de Italia (Sicilia). En EE.UU. la vacunación universal se introdujo en los lactantes en 1996 y hasta el año 2002 no se han alcanzado coberturas superiores al 80%. En Japón y Corea, se utiliza desde hace más de 25 años pero con bajas coberturas. En otros países de nuestro entorno el consumo es limitado y va dirigido fundamentalmente a sujetos de riesgo, sus convivientes y en ocasiones a los preadolescentes y adultos susceptibles. En España, a partir del año 2004, la Comunidad Autónoma de Navarra ha anunciado la introducción de la vacuna antivariela en el calendario vacunal de los adolescentes de 14 años seronegativos.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Inmunogenicidad

Las vacunas frente a la varicela son muy inmunógenas e inducen inmunidad humoral y celular en la más del 95% de las personas sanas que las reciben. Varios estudios de Japón y Corea han demostrado que la inmunidad es de larga duración, extendiéndose al menos 20 años. En niños mayores de 13 años y adultos, son ligeramente menos inmunógenas. En estos grupos sólo seroconvierten alrededor del 80% tras una dosis y más del 90-95% después de dos dosis. Hasta un 35% de los adultos vacunados acaban perdiendo los anticuerpos séricos a lo largo de los años, pero esto no significa pérdida total de protección, ya que la inmunidad celular, que persiste presente en el sujeto vacunado, representa un papel protector muy importante en la patogenia de la reactivación del VVZ.

En niños con LLA el porcentaje de seroconversión es similar al de los adultos, cuando se vacuna en las siguientes condiciones: remisión de al menos 1 año; recuento de linfocitos en sangre periférica \geq a $700/\text{mm}^3$; plaquetas \geq $100.000/\text{mm}^3$; retirada de la quimioterapia de mantenimiento durante una semana antes y una semana después de la vacunación (los corticoides deben suspenderse al menos dos semanas después de recibir la vacuna). Hasta un 15% de los niños con LLA, que inicialmente seroconvierten, pueden perder los anticuerpos a los 10 años, especialmente si sólo reciben una dosis de vacuna, por lo que es recomendado el esquema vacunal de dos dosis en estos pacientes.

La inmunogenicidad, eficacia y seguridad de la vacuna en pacientes con tumores sólidos parecen ser similares a los de LLA, aunque la experiencia es menor que en esta última enfermedad. Los niños con linfoma, sin embargo, tienen una proporción muy elevada de exantemas y fiebre tras la vacunación.

En niños con enfermedades crónicas (neuroológicas, cardíacas, metabólicas, síndrome nefrótico, etcétera), la inmunogenicidad es menor, pero la vacuna puede ser útil en estos grupos de riesgo, algunos de los cuales han mostrado porcentajes de seroconversión de hasta un 85-95%. La vacuna es inmunógena cuando se administra a niños con insuficiencia renal crónica antes de realizar el trasplante renal, aunque la inmunogenicidad es menor que en niños sanos. Después de 1 año de la vacunación, sólo un 60% de los pacientes mantienen los anticuerpos séricos y sólo un 42% después de 10 años. Pese a esta pérdida de anticuerpos, la eficacia protectora en estas circunstancias no es despreciable y el riesgo de padecer la enfermedad es casi 4 veces menor en vacunados que en no vacunados. Además, la gravedad de la enfermedad y la incidencia de zoster es notablemente menor en los niños vacunados. Otros estudios han demostrado resultados similares en niños con insuficiencia renal o hepática. Un hecho importante es que la vacunación de niños con trasplante renal sin modificar la terapia inmunosupresora no se acompaña de efectos secundarios relevantes. En niños con síndrome nefrótico con dosis inferiores a 2 mg/kg de prednisona a días alternos la vacuna de varicela induce títulos de anticuerpos consi-

derados protectores en la mayoría de los pacientes y no se asocia a efectos secundarios importantes.

Eficacia

La eficacia de la vacuna es 75-90% frente a cualquier forma de infección y del 99-100% frente a las formas significativas de enfermedad. Aproximadamente 2-3% de los niños vacunados desarrollan varicela cada año, pero es una enfermedad muy leve, con menos de 50 lesiones cutáneas (a menudo menos de 10), sin síntomas sistémicos apreciables o con síntomas muy leves. La eficacia es también muy alta (88%) cuando hay contacto domiciliario con la enfermedad. Sin embargo, recientemente se ha descrito un brote en una guardería de New Hampshire (EE.UU.) en la que la efectividad de la vacuna fue del 44% (IC 95%, 6,9% - 66,3%) frente a cualquier forma de la enfermedad y del 86% (IC 95%, 38,7% - 96,8%) frente a la enfermedad moderada y grave. Las razones de esta baja efectividad no fueron debidas a deficiencias en la cadena del frío, edad de vacunación, ni estuvieron asociadas a un lote concreto de vacuna.

Aunque se había estimado que un 30-40% de las personas adultas vacunadas padecen varicela, en un estudio reciente en el que se han seguido 461 adultos sólo 40 (9%) de ellos contrajeron la enfermedad durante un periodo medio de seguimiento de 3,3 años. En todos ellos la enfermedad fue leve, con una media de 20 lesiones cutáneas, y la intensidad de las manifestaciones clínicas no dependió del tiempo transcurrido desde la vacunación, lo que sugiere que no hay debilitamiento progresivo de la inmunidad inducida por la vacuna. La eficacia protectora fue también alta en los casos de contacto domiciliario ya que sólo el 21% desarrolló la enfermedad.

La varicela en personas vacunadas ocurre, sobre todo, cuando no se produce seroconversión o los títulos de anticuerpos tras la vacunación son bajos (1/4 a 1/16), o cuando se pierden los anticuerpos inducidos por la vacuna. No obstante, incluso en estos casos hay un notable grado de protección, lo que demuestra la importancia de la inmunidad celular y de la memoria inmunológica en la eficacia protectora de la vacuna.

No se conoce cuál es la duración de la inmunidad protectora inducida por la vacuna pero, en cualquier caso, es prolongada. Algunos estudios en Japón han demostrado que la inmunidad persiste más de 20 años, mientras que en otros realizados en EE.UU. —donde la vacuna lleva menos tiempo— confirman que se mantiene, al menos, 10 años. Además se ha constatado que los títulos de anticuerpos en los niños vacunados van aumentando con el tiempo, lo que sugiere que los casos de varicela natural actúan como refuerzos en las personas vacunadas contribuyendo a mantener su inmunidad. No se sabe si la ausencia de casos producidos por el virus salvaje en poblaciones con una cobertura vacunal alta podría dar lugar a una pérdida de la inmunidad y un aumento de los casos de herpes zoster en las personas mayores, cuando las complicaciones de la enfermedad son más frecuentes.

Se ha sugerido que las personas con títulos bajos de anticuerpos tras la vacunación experimentan reactivaciones periódicas del virus de la vacuna, asintomáticas u oligosintomáticas, que podrían, también, ayudar a mantener su inmunidad. La mayoría de los autores, sin embargo, ponen en duda este hecho, y atribuyen tanto el cuadro clínico como el aumento de anticuerpos a exposiciones e infecciones por el virus salvaje circulante en la comunidad.

Efectividad

La efectividad de la vacuna y su impacto en la comunidad queda perfectamente ilustrado con la experiencia de EE.UU. Desde 1995, año en que se introdujo la vacunación universal frente a varicela, hasta el año 2.000 se ha constatado, en tres áreas donde se ha realizado un seguimiento activo de la enfermedad, una disminución de alrededor del 80% de los casos de varicela. El número de hospitalizaciones debidas a varicela ha decrecido desde un rango de 2,7 a 4,2 por 100.000 personas desde 1995 a 1998, hasta 0,6 y 1,5 hospitalizaciones/100.000 personas en 1999 y 2000 respectivamente. La mayor disminución del número de casos de varicela ha ocurrido en los niños de 1-4 años de edad, aunque se ha producido en todas las edades, incluso entre lactantes y adultos que no habían sido vacunados. Estas reducciones se han logrado con una cobertura vacunal, en los niños de 19-35 meses, que ha oscilado entre el 74% y el 84%. Estos datos son tranquilizadores con respecto a la posibilidad de que se produzca una desviación de la enfermedad hacia edades superiores, ya que aunque en las poblaciones vacunadas se produce un incremento relativo de la proporción de casos de varicela en adultos, el número absoluto de los mismos disminuye de manera muy significativa.

Reacciones adversas

La vacuna de la varicela es muy segura. Un 20% de las personas vacunadas tienen reacciones secundarias en el lugar de la inyección como: dolor, eritema y lesiones pápulo-vesiculares. Los efectos sistémicos son, fiebre baja o moderada en un 15% de las personas vacunadas y exantemas leves, que aparecen entre los 5 y 26 días siguientes a la vacunación.

En niños sanos, el exantema aparece entre el 3% y el 5% de los casos y la mayoría de las veces consiste en 10 o menos lesiones máculopapulares en las que es difícil cultivar el virus. Aproximadamente en un 3% aparece un exantema localizado con 2 ó 3 lesiones, alrededor del sitio de la inyección. En los adolescentes y adultos aparece exantema en un 8% tras la primera dosis y en un 1% tras la segunda.

En niños con LLA, el exantema aparece en un 5% de los vacunados tras la primera dosis si se suspende temporalmente la quimioterapia, mientras que lo hace en un 50% si se mantiene la misma. Después de la segunda dosis, esta complicación es

mucho más rara. En la mayoría de estos niños el exantema consiste en una combinación de lesiones máculopapulosas y vesiculosas, como una forma leve de varicela. Un 5% de los niños con LLA que desarrollan exantema tienen una forma de evolución lenta que puede prolongarse hasta dos meses, pero que finalmente desaparece. Cuando un niño con LLA tiene más de 50 lesiones tras la vacunación, o el exantema dura más de una semana, se recomienda tratamiento con aciclovir oral a dosis de 900 mg/m²/dosis/6 horas o con aciclovir intravenoso a dosis de 500 mg/m²/8 h., ya que la cepa vacunal es sensible a este fármaco.

La caracterización genómica del virus mediante técnica de PCR, ha demostrado que los exantemas que aparecen en las dos semanas siguientes a la vacunación están causados casi siempre por el virus salvaje —esto es, son niños que fueron vacunados en el periodo de incubación de una varicela natural—, mientras que los que aparecen a partir de la tercera semana se deben, sobre todo, a la cepa vacunal. Entre las 2 y 3 semanas después de la vacunación se aíslan ambos tipos de cepas.

El seguimiento de efectos adversos realizado en EE.UU. entre 1995 y 1998, tras casi 10 millones de dosis vacunales administradas, ha demostrado una incidencia de efectos secundarios de 67/100.000 dosis, la mayoría de ellos leves. Sólo un 4% de los efectos secundarios han sido considerados graves, entre ellos 14 muertes, la mayoría de las cuales pueden ser atribuidas a causas distintas a la vacunación, es decir no relacionadas con la vacuna. Uno de los efectos secundarios observado más frecuentemente han sido los exantemas (37/100.000 dosis administradas).

Un hallazgo interesante es que en 87 mujeres que habían recibido la vacuna previamente o durante el embarazo, no se haya producido ningún caso de varicela congénita en el feto.

Es muy raro que los niños sanos vacunados transmitan el virus a los contactos susceptibles. La transmisión solamente ocurre cuando la persona vacunada desarrolla exantema postvacunal. Hasta la actualidad, sólo se han constatado tres casos de transmisión de varicela desde niños sanos vacunados a sus contactos domésticos.

La incidencia de zoster en personas vacunadas, sanas o inmunodeprimidas, es inferior que la que se observa tras la infección natural por el virus salvaje VVZ.

Vacunas contra la varicela disponibles en España

La única vacuna disponible, en la actualidad, es la vacuna liofilizada (Varilrix[®]) de los laboratorios GlaxoSmithKline (GSK), que contiene más de 10^{3,3} UFP y cuyas características de muestran en la **Tabla 3**. Aunque no está disponible en este momento (diciembre 2003), existe registrada en España, desde septiembre 2003, otra vacuna contra la varicela, (Varivax[®]) de los Laboratorios Aventis Pasteur MSD, cuyas características se indican en la **Tabla 4**.

Tabla 3. Vacuna contra la varicela disponible en España

Nombre comercial (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación / administración	Conservación (validez)	Esquema de vacunación
VARILRIX® (GlaxoSmithKline)	Virus vivos atenuados de la cepa Oka, propagados en células diploides humanas MRC-5	≥ 10 ^{3,3} UFP Sulfato de neomicina (máx. 25 µg/dosis) Albúmina humana Lactosa Aminoácidos Sorbitol Manitol. Disolvente: agua para inyección (c.s.p. 0,5 mL).	Liofilizada Dosis = 0,5 mL Vía subcutánea No administrar por vía intravenosa Jeringa precargada	Entre +2°C y +8 °C La vacuna liofilizada no se afecta por la congelación Proteger de la luz (24 meses) Una vez reconstituida, administrarla rápidamente	Niños < de 13 años sanos: 1 dosis ≥ de 13 años sanos y en pacientes inmunodeprimidos: 2 dosis, separadas por un intervalo de 4-8 semanas.

Tabla 4. Características de la vacuna Varivax® registrada en España (septiembre 2003)

Nombre comercial (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación / administración	Conservación (validez)	Esquema de vacunación
VARIVAX® (Aventis Pasteur MSD)	Virus vivos atenuados de la cepa Oka/Merck, propagados en células diploides humanas MRC-5	>1350 UFP Sulfato de neomicina (trazas) Sacarosa Gelatina hidrolizada Urea Cloruro sódico L-glutamato monosódico Fosfato sódico dibásico Fosfato potásico monobásico Cloruro potásico Disolvente: agua para inyección (c.s.p. 0,5 mL).	Liofilizada Dosis =0,5 mL Vía subcutánea No administrar por vía intravenosa Jeringa precargada	Entre +2°C y +8 °C No congelar Proteger de la luz (18 meses) Una vez reconstituida, administrarla rápidamente antes de los 30 minutos	Niños sanos de de 12 meses a 12 años: 1 dosis ≥ de 13 años sanos: 2 dosis, separadas por un intervalo de 4-8 semanas.

Indicaciones y recomendaciones

La vacuna disponible en la actualidad, Varilrix® está oficialmente indicada en:

- La inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos (>13 años) seronegativos para el virus de la varicela zoster y que, por lo tanto, tienen

riesgo de desarrollar varicela. En el caso de la profilaxis postexposición o de una emergencia médica la vacuna podrá administrarse a sujetos con historia negativa de varicela, siempre bajo estricto control médico.

b) La inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos sanos Se recomienda la vacunación entre otros, en los siguientes casos:

— *Pacientes con leucemia aguda.*

Los pacientes leucémicos tienen especial riesgo de padecer una varicela grave y deben vacunarse si son seronegativos. Cuando se vacunan pacientes durante la fase aguda de la leucemia, debe interrumpirse la quimioterapia de mantenimiento una semana antes y una semana después de la vacunación. Los pacientes sometidos a radioterapia no deberían vacunarse durante la fase de tratamiento.

— *Pacientes en tratamiento inmunosupresor.*

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (incluida la terapia con corticoesteroides) para tumores sólidos malignos o enfermedades crónicas graves (tales como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, colagenosis, asma bronquial grave) están predispuestos a desarrollar una varicela grave. En general debe vacunarse a los pacientes cuando están en remisión hematológica completa de la enfermedad. Es aconsejable que el recuento total de linfocitos no sea inferior a 1.200 por mm^3 , o no exista otra evidencia de deficiencia inmunitaria celular.

— *Pacientes con trasplante programado de órgano.*

En el caso de que se esté considerando un trasplante de órgano (por ejemplo trasplante renal), la vacuna debe administrarse algunas semanas antes de la instauración del tratamiento inmunosupresor.

— *Pacientes con enfermedades crónicas.*

Otras enfermedades crónicas que puedan predisponer a una varicela grave, tales, como enfermedades pulmonares crónicas y cardiovasculares, enfermedad cutánea diseminada y mucoviscidosis. Los niños en tratamiento crónico con salicilatos constituyen también un grupo de riesgo en el que el beneficio de la vacunación es superior al riesgo

— *Contactos próximos sanos.*

Los contactos próximos sanos seronegativos de los pacientes que tienen riesgo de padecer una varicela grave deben vacunarse, para reducir el riesgo de transmisión del virus a los pacientes de alto riesgo. Estos incluyen el personal sanitario en contacto con pacientes de alto riesgo.

La vacuna Varilrix® no está indicada para su uso sistemático en niños. Sin embargo, puede ser administrada a niños sanos seronegativos de 1-12 años de edad que sean contactos próximos de pacientes con riesgo elevado de varicela grave. Aunque se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna a partir de los 9 meses de edad, se recomienda su administración a partir de los 12 meses.

Debe considerarse que la mayoría de los adultos con una historia incierta de varicela tienen anticuerpos frente al virus varicela zoster.

La vacuna registrada, pero no disponible actualmente, Varivax® está oficialmente indicada en:

Inmunización activa para la prevención primaria de la varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses. También se puede administrar a individuos susceptibles que han estado expuestos a varicela. La vacunación dentro de los 3 días posteriores a la exposición puede prevenir una infección clínicamente aparente o modificar el curso de la infección. Además, existen algunos datos que indican que la vacunación hasta 5 días después de la exposición puede modificar el curso de la infección.

Indicaciones vacunales en otros países

En algunos países (EE.UU., Australia, Canadá, Japón, Corea, y algunos países europeos y latinoamericanos) la vacuna contra la varicela se encuentra aprobada para su uso sistemático en niños sanos. En 1995 en los EE.UU., el ACIP y la AAP, y el 1999 el Ministerio de Salud de Canadá, han establecido las siguientes recomendaciones de la vacuna contra la varicela en la población sana:

1. Niños menores de 13 años de edad:
 - 1.1. Niños de 12-18 meses de edad. Una sola dosis de vacuna. Si se contempla la vacunación universal, esta dosis debe administrarse entre los 12 y los 18 meses, preferiblemente en la misma visita que la triple vírica, con distinta jeringa y en sitios diferentes. Si no se administran en la misma visita, deben distanciarse, al menos, 30 días. No se considera necesario realizar serología para determinar la susceptibilidad del niño, ya que no hay ningún problema si se administra a niños que han padecido la enfermedad. En niños sanos, no se recomienda actualmente administrar ninguna dosis de recuerdo.
 - 1.2. Niños de 19 meses a 12 años de edad. Una sola dosis de vacuna. Se recomienda vacunar a todos los niños susceptibles antes de cumplir los 13 años, preferiblemente en una visita rutinaria a los 11-12 años.
2. Personas de edad igual o superior a 13 años (dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de 4-8 semanas):
 - 2.1. La vacunación universal es deseable a todas las edades, por lo que puede ofrecerse a adolescentes y adultos susceptibles. Los adultos inmigrantes que provienen de regiones tropicales constituyen, con frecuencia, grupos de población susceptible a varicela. Además, de manera específica, la vacuna de la varicela debería administrarse, en las siguientes circunstancias:

- 2.2. Trabajadores sanitarios susceptibles que podrían transmitir la infección a pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones graves tras la enfermedad.
 - 2.3. Personas que trabajan en medios en los que la transmisión de varicela es muy probable (maestros de niños pequeños, trabajadores de guarderías y trabajadores de instituciones sanitarias u otras instituciones cerradas).
 - 2.4. Mujeres susceptibles en edad fértil. En este caso debe evitarse el embarazo al menos en el mes siguiente a la vacunación. Un buen momento para llevar a cabo la vacunación es el periodo de postparto.
 - 2.5. Personas con fibrosis quística.
 - 2.6. Niños y adolescentes con terapia crónica de salicilatos
3. Otras indicaciones:
- 3.1. Control de brotes en hospitales y otras instituciones. La vacunación de pacientes y personas susceptibles a la enfermedad, que están en instituciones y hospitales, está indicada para abortar brotes epidémicos en estos lugares y evitar el contagio de personas con riesgo de padecer enfermedad grave.
 - 3.2. Profilaxis de postexposición. La vacunación en los 3 días siguientes al contacto con el caso índice protege un 95,2% frente a cualquier forma de enfermedad y un 100% frente a formas graves. Es posible que la vacuna sea eficaz cuando se administra hasta el 5.º día tras la exposición. La profilaxis post-exposición debería ser considerada cuando se producen brotes en hospitales o guarderías, o en personas con alto riesgo de padecer complicaciones (adultos, pacientes inmunodeprimidos).

Transmisión de la cepa vacunal

Se ha observado la transmisión de la cepa vacunal desde sujetos sanos vacunados a sus contactos, bien fuesen estos individuos sanos, mujeres embarazadas o pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, la transmisión a cualquiera de estos grupos es muy infrecuente y no se ha confirmado en ausencia de exantema postvacunal. En los contactos sanos de los vacunados, en ocasiones se ha producido una seroconversión en ausencia de cualquier manifestación clínica de la infección. Las infecciones sintomáticas debidas a la transmisión de la cepa vacunal, se asocian con un pequeño número de lesiones en la piel y mínimas manifestaciones sistémicas. Sin embargo, si el sujeto vacunado desarrolla un exantema cutáneo que se cree relacionado con la vacunación (especialmente vesicular o papulovesicular) dentro de las cuatro o seis semanas tras la administración de la primera o segunda dosis, debe evitarse el contacto con los siguientes grupos, hasta que el exantema haya desaparecido completamente: mujeres embarazadas susceptibles e individuos con riesgo de varicela grave, tales como los pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas. Estos incluyen individuos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, manifestaciones clínicas

de infección por el HIV y pacientes que estén recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo dosis altas de corticosteroides.

En ausencia de exantema en el vacunado, el riesgo de transmisión de la cepa vacunal a los grupos antes mencionados es extremadamente bajo. Sin embargo, los vacunados (por ejemplo el personal sanitario) que tengan una elevada probabilidad de entrar en contacto con los grupos arriba mencionados, deben evitar preferiblemente cualquier contacto durante el periodo entre la administración de las dos dosis de vacuna y durante 4-6 semanas después de la segunda dosis. Si ello no fuera posible, los vacunados deben estar atentos para informar de cualquier exantema cutáneo durante este periodo, y deben tomarse las medidas antes citadas si éste apareciera.

Está indicada la vacunación de niños sanos si son contactos próximos de sujetos con riesgo de padecer una varicela grave. En estas circunstancias, es posible que no pueda evitarse el contacto continuo entre el vacunado y el individuo de riesgo. Por lo tanto, debe sopesarse el riesgo de transmisión de la cepa vacunal atenuada frente a la potencial infección por el virus varicela zoster salvaje en el individuo de riesgo. Se ha demostrado que la cepa vacunal Oka es sensible al aciclovir.

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones

Las vacunas contra la varicela son las generales de todas las vacunas de virus vivos atenuados. Las contraindicaciones específicas son:

- sujetos con historia de hipersensibilidad a la neomicina, o a cualquiera de los componentes de la vacuna (gelatina en el caso de Varivax®). No obstante, una historia de dermatitis de contacto a la neomicina no constituye una contraindicación vacunal;
- no debe administrarse a mujeres embarazadas, aunque no se conoce efecto nocivo sobre el feto. Las personas susceptibles que conviven con mujeres embarazadas pueden ser vacunadas, pero si son inmunodeprimidos que desarrollan exantema tras la vacunación deberán ser separadas de aquéllas;
- como sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de la vacuna en personas que padezcan una enfermedad febril aguda y grave;
- en niños con inmunodeficiencias congénitas celulares o mixtas (no en las humorales); inmunodeficiencias adquiridas (tumores en tratamiento de inducción, radioterapia) y niños con LLA que no cumplan los requisitos señalados en el apartado de las indicaciones de vacunación. Tampoco debe administrarse a personas con historia familiar de inmunodeficiencias congénitas en parientes de primer grado, a no ser que se haya verificado que su inmunidad es normal;
- niños con SIDA o infección por el HIV sintomática, o con clase 2 o superior, o con un porcentaje de linfocitos-T CD4⁺ específicos de cada edad <25%;

- en tratamientos con corticoides sistémicos a dosis altas (2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, o más de 20 mg/día para un niño que pese más de 10 kg) durante dos o más semanas. Para que estos niños sean vacunados tendrán que transcurrir, como mínimo, 3 meses después de haber suspendido el tratamiento, como cualquier otra vacuna de virus vivos, aunque muchos expertos estiman que con un mes es suficiente. Si la dosis de corticoides son más bajas que las citadas, el niño puede ser vacunado, aunque algunos autores sugieren suspender el tratamiento durante 2 semanas. Los niños asmáticos que sólo reciben corticoides por vía inhalatoria pueden ser vacunados sin necesidad de suprimirlos;
- en tratamientos con inmunosupresores, no debe administrarse la vacuna hasta que hayan transcurrido, al menos, 3-6 meses después de la finalización del tratamiento;
- en tuberculosis activa no tratada. No hay datos que sugieran que la vacunación frente a varicela puede agravar una tuberculosis. La realización de la prueba de la tuberculina antes de la vacunación no está indicada;
- en niños que reciban inmunoglobulinas u otros hemoderivados. No se conoce el efecto de la administración de inmunoglobulinas en la respuesta a la vacuna de varicela. Es probable que si hay interferencia dependa, como en el caso del sarampión, de la dosis de inmunoglobulina (ver capítulo de inmunización pasiva). Como norma general, la vacuna de varicela no debería administrarse al menos en los cinco meses siguientes a la administración de sangre (excepto hematíes lavados), plasma o inmunoglobulinas.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

La vacuna disponible Varilrix® se administra por vía subcutánea, en dosis única de 0,5 mL en niños sanos hasta los 12 años. En niños de 13 o más años y adultos seronegativos, y en pacientes inmunodeprimidos se recomiendan dos dosis separadas 4 - 8 semanas. La vacuna debe administrarse siempre por vía subcutánea e inmediatamente una vez disuelto el liofilizado.

Interacciones y compatibilidades

En los pacientes en que se administren inmunoglobulinas u otros hemoderivados la vacunación debe diferirse varios meses, según la dosis de gammaglobulina administrada, para evitar su pérdida de inmunogenicidad (ver capítulo de Intervalos), debido a la probabilidad de fracaso vacunal por la presencia de anticuerpos varicela zoster adquiridos pasivamente.

Debe evitarse el uso de salicilatos en el periodo entre las dos dosis de vacuna y durante seis semanas tras la última dosis ya que se ha comunicado la aparición

del síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

En los niños sanos, la vacuna de la varicela puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas tanto inactivadas como atenuadas, utilizando inyecciones y lugares anatómicos diferentes. En el caso de que no se administre la vacuna del sarampión (o la vacuna triple vírica) al mismo tiempo que la de la varicela, se recomienda dejar transcurrir un intervalo de al menos un mes, ya que la vacunación frente al sarampión puede producir una disminución transitoria de la respuesta inmunitaria celular. De hecho se ha demostrado que los niños que reciben la vacuna de la varicela dentro del mes siguiente a ser vacunados con la vacuna triple vírica tienen más riesgo de padecer varicela que los que la reciben una vez pasado este plazo.

Vacunas contra la varicela disponibles en el mundo

Existen otras vacunas contra la varicela que se encuentran actualmente disponibles en el mundo y que se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Otras vacunas de varicela disponibles en el mundo

Nombre comercial (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición Administración	Características e indicaciones	País en donde está disponible	Conservación	Esquema de vacunación
Varilrix (GSK)	Atenuada, Liofilizada. Cepa Oka	10 ^{3,3} UFP Subcutánea	Eficaz y segura. Indicada en niños sanos > de 13 años, adolescentes y adultos seronegativos y en grupos de alto riesgo.	EE.UU. Latinoamérica Europa Canadá	+2°C/ +8°C Duración 18 meses	< 13 años 1 dosis > 13 años 2 dosis
Varivax - Varivax II (MSD)	Atenuada, Liofilizada. Cepa Oka/ Merck	1.500 UFP Subcutánea	Eficaz y segura. Indicada en niños sanos > de 12 meses, adolescentes y adultos seronegativos y en grupos de alto riesgo.	EE.UU. Europa Canadá Australia	-15 °C +2°C/ +8°C Duración 18 meses	< 13 años 1 dosis > 13 años 2 dosis
Vacuna varicela (BIKEN)	Atenuada. Cepa OKA	1.400 UFP	Eficaz y segura. Indicada en niños sanos y grupos de alto riesgo.	Japón Corea	< 5 °C Duración 14 meses	1 dosis
Suduvax (Korean Green Cross)	Atenuada. Cepa Coreana	1.400 UFP	Eficaz y segura. Indicada en niños sanos y grupos de alto riesgo.	Corea	< 5 °C Duración 14 meses	1 dosis

Vacunas combinadas

Actualmente no existe ninguna vacuna combinada de varicela. La vacuna tetravérica (sarampión, rubéola, parotiditis y varicela) se encuentra en fase de ensayos clínicos.

Actuación en casos especiales

Actuación en brotes

Como se ha expuesto anteriormente la vacunación de personas susceptibles puede ayudar a controlar brotes epidémicos en hospitales u otras instituciones.

Inmunoprofilaxis pasiva

En el momento actual no se encuentra disponible en España la inmunoglobulina específica intramuscular antivari-cela-zoster. Sí se dispone, en cambio, de una inmunoglobulina intravenosa hiperinmune varicela-zoster (Varitec®), que se puede obtener a través de Medicamentos Extranjeros. Las indicaciones de uso y dosificación se detallan en el capítulo de inmunización pasiva. En caso de urgencia puede utilizarse inmunoglobulina endovenosa polivalente a dosis de 400-500 mg/kg, que es, también, probablemente, eficaz.

Quimioprofilaxis

El empleo profiláctico de aciclovir después del contacto de una persona susceptible con un caso de varicela previene o modifica la enfermedad clínica, pero no la infección, en la mayoría de los casos. Por tanto, la utilización del aciclovir podría ser una alternativa a la inmunoglobulina intravenosa hiperinmune varicela zoster en la profilaxis de postexposición, especialmente en personas de alto riesgo, aunque se necesitan más estudios para poder establecer esta indicación.

Otras consideraciones prácticas

No es posible adelantar cuál será el futuro de la varicela a medida que vaya aumentando la cobertura vacunal. Algunos autores opinan que la ausencia de casos de varicela en poblaciones con altas tasas de vacunación, puede conducir al debilitamiento progresivo de la inmunidad, tanto en las personas vacunadas como en las que han padecido la infección natural. Una consecuencia podría ser un aumento de la incidencia de zoster en estas últimas. De hecho algunos modelos matemáticos sugieren que en las poblaciones vacunadas se producirá un aumento de los casos de

zoster durante los próximos 30-50 años, antes de que definitivamente se produzca la disminución de los mismos. Quizás la forma de evitar este fenómeno sea revacunar a los adultos, con objeto de reforzar su inmunidad. Esta aproximación está siendo valorada actualmente en ensayos clínicos, tanto mediante el empleo de vacunas atenuadas de alta potencia como mediante vacunas inactivadas por el calor, los resultados preliminares parecen satisfactorios.

Un aspecto importante a considerar, a la hora de introducir cualquier vacuna, es el costo económico que supone para la comunidad. Algunos estudios han calculado que, si se consideran no sólo los costos médicos directos, sino también los costos indirectos, como las pérdidas laborales de los padres del niño, la vacunación universal frente a varicela supone un ahorro cinco veces mayor que la cantidad invertida. En Canadá, con un Sistema de Salud similar al nuestro, se ha estimado que los costos médicos de la varicela sólo suponen un 10% del total, mientras que los costos por pérdidas de trabajo representan hasta el 70%. También es importante conocer, a la hora de acometer una estrategia de vacunación frente a la varicela, que los costos médicos de los casos no complicados suponen un 90% del total versus el 10% de los complicados. También en Canadá se ha estimado que con una cobertura vacunal del 85%, los gastos totales comunitarios de la varicela disminuirían más de 4 millones de dólares canadienses, pero supondrían un incremento de 2 millones para el Sistema Nacional de Salud. Un estudio realizado recientemente en España, ha calculado que los costos por atención médica de cada caso de varicela suponen 32 € mientras que los costos indirectos ascienden hasta 64 €.

De todo lo anterior se deduce que la vacunación sistemática de todos los niños es la mejor aproximación desde el punto de vista de los análisis de costo y beneficio (la mayoría del gasto médico directo proviene de los casos no complicados). Sin embargo, mientras la vacunación universal no se lleve a cabo en nuestro país, es necesario insistir no sólo en la vacunación de todas las personas de riesgo, sino también de sus contactos susceptibles (familiares, cuidadores, personal sanitario, etcétera), para evitar el contacto de aquéllos.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. «Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine Update». *Pediatrics* 2000; 105: 136-141.
- AMPOFO K, SAIMAN L, LARUSSA P, STEINBERG S, ANNUNZIATO P, GERSHON. «Persistence of Immunity to live attenuated varicella vaccine in healthy adults». *Clin Infect Dis* 2002; 34: 774-779
- BOHLKE K, GALIL K, JACKSON LA, SCHMID DS, STARKOVICH P, LOPAREV VN, et al. «Postpartum Varicella Vaccination: Is the Vaccine Virus Excreted in Breast Milk?». *Obstetrics & Gynecology* 2003; 102: 970-977
- BEUTELS P, CLARA R, TORMANS G, VAN DOORSLAER E: «Cost and benefits of routine varicella vaccination in German children». *J Infect Dis* 1996; 174: S335-341

- BRISSON M, EDMUNDS WJ, LAW B, GAY NJ, WALLD R, BROWNELL M, et al. «Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom». *Epidemiol Infect* 2001; 127: 305-314
- BRISSON M, GAY NJ, EDMUNDS WJ, ANDREWS NJ. «Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox». *Vaccine* 2002; 20: 2500-2507
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). «Prevention of Varicella: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1999; 48 (No. RR-6):1-5
- Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. «Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine». *Pediatrics* 1995; 95: 791-796
- DÍEZ DOMINGO J, RIDAO M, LATOUR J, BALLESTER A, MORANT A: «A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain». *Vaccine* 1999; 17: 1306-1311
- DÍEZ-DOMINGO J, ARISTEGUI J, CALBO F, GONZÁLEZ-HACHERO J, MORAGA F, PEÑA J, et al. «Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study». *Vaccine* 2003; 21: 3236-3239
- FURTH SL, ARBUS GS, HOGG R, TARVER J, CHAN C, FIVUSH BA. «Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the southwest pediatric nephrology study group». *J Pediatr* 2003; 142: 145-148
- GALIL K, LEE B, STRINE T, CARRAHER C, BAUGHMAN AL, EATON M, et al, «Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination». *N Engl J Med* 2002; 347: 1909-1915
- GERSHON AA, LARUSSA P, STEINBERG S: «Clinical trials in immunocompromised individuals». *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 583-594
- HARDY I, GERSHON AA, STEINBERG SP, LARUSSA P: «The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia». *N Engl J Med* 1991; 325: 1545-1550
- HARGER JH, ERNEST JM, THURNAU GR, MOAWAD A, MOMIROVA V, LANDON MB, et al. «Risk Factors and outcome of Varicella-Zoster pneumonia in pregnant women». *J Infect Dis* 2002; 185: 422-427
- HOLMES SJ, REEF S, HADLER SC, WILLIAMS W.W, WHARTON M: «Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1996; 45: 1-36
- LAW B, FITZSIMON C, FORD-JONES L et al. «Cost of chickenpox in Canada: Part II. Cost of complicated cases and total economic impact». *Pediatrics* 1999; 104: 7-14
- LEVY O, ORANGE J, HIBBERD P, STEINBERG S, LARUSSA P, WEINBERG A, WILSON SB, et al. «Disseminated varicella infection due to the vaccine Strain of varicella-zoster virus, in a patient with a novel deficiency in natural killer T cells». *J Infect Dis* 2003; 187: 948-953
- LEVIN M, DAHL K, WEINBERG A, GILLER R, PATEL A, KRAUSE PR. «Development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child». *J Infect Dis* 2003; 187: 954-959
- LIEU T, COHI SL, BLACK SB et al.: «Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children». *JAMA* 1994; 271: 375-381
- SEWARD JF, WATSON BM, PETERSON CL, MASCOLA M, PELOSI JW, ZHANG JX, et al. «Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000». *JAMA* 2002; 287: 606-611
- VAZQUEZ M, LA RUSSA PS, GERSHON AA, STEINBERG SP, FREUDIGMAN K, SHAPIRO ED. «The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice». *N Engl J Med* 2001; 344: 955-960

- VESSEY SJR, CHAN CY, KUTER BJ, KAPLAN KM, WATERS M, KUTZLER DP, et al. «Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection and vaccine efficacy». J Pediatr 2001; 139: 297-304
- WATSON B, SEWARD J, YANG A, WITTE P, LUTZ J, CHAN C, et al. «Post exposure effectiveness of varicella vaccine». Pediatrics 2000; 105: 84-88
- WISE RP, SALIVE ME, BRAUN MM, MOOTREY GT, SEWARD JF, «Rider al et al. Post licensure safety surveillance for varicella vaccine». JAMA 2000; 284: 1271-1279
- YAWN BP, YAWN RA, LYDICK E: «Community impact of childhood varicella infections». J Pediatr 1997; 130: 759-765

Recursos en Internet

- <http://www.lasvacunas.org/cursos/varicela.asp>
- <http://www.chickenpoxinfo.com>
- <http://www.vzvfoundation.org>
- <http://www.partnersforimmunization.org/chickenpox.html>
- http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/list_varicl.htm
- <http://www.cdc.gov/nip/vaccine/varicella/default.htm>
- <http://www.immunize.org/genr.d/varicel.htm>
- <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/02pdf/acs28-3.pdf>
- http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/dird-dimr/vpd-mev/varicella_e.html
- <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7332.pdf>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/varicela.htm>
- <http://www.who.int/vaccines/en/varicella.shtml>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/varicela.pdf>
- <http://www.cps.ca/english/statements/ID/ID03-01.htm>
- <http://www.doh.gov.uk/greenbook/greenbookpdf/ch34varicella.pdf>

Preguntas

¿Hay algún peligro de administrar inadvertidamente la vacuna de varicela a un niño que esté incubando la enfermedad?

No sólo no hay ningún peligro, sino que si se administra la vacuna a un niño susceptible en los tres días siguientes a un contacto con la enfermedad, previene más de 90% frente a cualquier forma de infección y el 100% frente a las formas graves de la misma.

¿Es muy alto el riesgo de malformaciones fetales en mujeres embarazadas vacunadas con la vacuna frente a la varicela?

Aunque la vacuna de la varicela, por ser de virus vivos, está contraindicada en las mujeres gestantes, la vacunación inadvertida de casi 100 mujeres embarazadas en los EE.UU. no ha dado lugar a malformaciones fetales, abortos ni partos prematuros.

¿Puede producirse un desplazamiento de la varicela hacia edades adultas, como consecuencia de la vacunación del niño frente a esta enfermedad?

Algunos modelos matemáticos predicen que durante las próximas décadas, una vez que se inicie la vacunación universal, puede producirse un aumento de casos de la enfermedad en los adultos, concretamente de herpes zoster, como consecuencia de la ausencia de contactos con casos de varicela natural que periódicamente refuerzan la inmunidad. Sin embargo, la experiencia en los EEUU ha demostrado que aunque una proporción algo mayor de los casos de varicela ocurre en adultos desde el inicio de la vacunación universal frente a esta enfermedad, en 1995, el número total de casos a cualquier edad —también en la edad adulta— ha disminuido, de forma muy notable, desde entonces.

¿Puede un niño vacunado frente a la varicela transmitir el virus vacunal a otras personas susceptibles?

Aunque puede ocurrir, es un hecho muy raro y sólo se produce si el niño vacunado desarrolla exantema tras la vacunación. En los casos en los que se ha constatado la transmisión de la infección desde un niño vacunado hasta una persona susceptible, la enfermedad en esta última ha sido siempre muy leve.

Viruela

Javier Díez-Domingo

La viruela fue erradicada oficialmente el 8 de mayo de 1980, sin embargo tras los acontecimientos terroristas del 11 de septiembre de 2001, la posibilidad de utilizar este virus con fines terroristas, está provocando una alarma social fundamentalmente en los EE.UU.

Recientemente se ha publicado en la prensa la compra de dos millones de dosis de vacuna de viruela por el Gobierno Español, para prepararse para posibles ataques terroristas, o incluso para una guerra biológica fomentada por el conflicto con Irak.

La defensa frente a un ataque de este tipo estará basada en dos puntos: el diagnóstico precoz de la enfermedad y las medidas de aislamiento correctas, y la vacunación selectiva en grupos de alto riesgo o poblacionales.

Manifestaciones clínicas

El virus de la viruela es un poxvirus del género orthopoxvirus. Su genoma, el más grande de todos los viriones, es una estructura en forma de ladrillo con un diámetro de unos 200 nm y que es una molécula única de DNA. Se diferencia de otros virus DNA en que se multiplica en el citoplasma en vez de en el núcleo de la célula susceptible.

Para su aislamiento en laboratorio se pueden utilizar cultivos celulares, sobre todo humanos o de primates, pero allí es difícil diferenciar entre los 4 orthopoxvirus que infectan a humanos: viruela, vaccinia, cowpox y monkeypox. Sin embargo si se cultivan en membrana corioalantoidea, producen lesiones características de la especie.

La infección natural ocurre por implantación del virus de la viruela en la orofaringe o mucosa respiratoria, siendo los virus transmitidos a través de secreciones nasales o faríngeas mucho más infecciosos que los que tienen origen en las lesiones cutáneas. Tras migración y multiplicación en los ganglios linfáticos regionales se produce una primera viremia asintomática hacia el cuarto día, tras lo que el virus se multiplica en bazo, médula ósea y linfáticos, produciéndose una segunda viremia, hacia el oc-

tavo día, acompañada de fiebre y toxemia. Los virus, contenidos en los leucocitos, alcanzan los pequeños vasos sanguíneos y desde allí la piel y mucosas donde provocan las lesiones características. Las lesiones de boca y orofaringe se ulceran rápidamente por la ausencia de capa córnea, liberando gran cantidad de virus en la saliva, al comienzo del exantema. En la primera semana de exantema, es cuando hay mayor número de virus en saliva, que corresponde al periodo de máxima contagiosidad.

La viruela tiene un periodo de incubación de unos 12 días (7 a 17) durante el cual los sujetos no son contagiosos. Le sigue una fase de pródromo de 2 a 4 días con fiebre, malestar, cefalea, mialgias y postración que impide la vida normal, y es seguido de la aparición del exantema maculopapular, inicialmente en la boca y lengua, cara y antebrazos y se extiende al tronco y piernas. En 1 a 2 días el exantema se torna vesiculoso, mejorando el estado general, en este momento el individuo es de máxima contagiosidad al romperse las vesículas de la boca. Posteriormente el exantema se vuelve pustular y vuelve a empeorar el estado general. Las pústulas son redondeadas, tensas, con una umbilicación central y profunda en la dermis y se encuentran en el mismo estadio evolutivo. En 5 a 9 días se vuelven costras, que cuando caen dejan hipopigmentación y cicatrices. La erupción es más intensa en la cara y partes distales de brazos y piernas, afectando también a las palmas y plantas. La contagiosidad desaparece al caer todas las costras (hacia el día 21 tras aparición del exantema).

La OMS circuló una tarjeta con imágenes de un cuadro clínico leve para el diagnóstico en el periodo previo a la erradicación, donde los clínicos estaban poco familiarizados con la enfermedad. <http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/smallpox-recognition.html>

La muerte, cuando ocurre, lo hace generalmente hacia el final de la primera o en la segunda semana de enfermedad a consecuencia de la viremia. De las dos formas clínicas, la variola mayor, la más frecuente, era más severa, con un exantema de mayor extensión, fiebre más elevada y mayor postración, con una mortalidad que podía alcanzar el 30%. La variola minor provocaba exantemas menores y su mortalidad era inferior al 1%. Existían dos formas clínicas raras pero invariablemente mortales, la forma hemorrágica, donde el paciente sangraba por las mucosas y piel, y la forma lisa o viruela maligna, donde las lesiones no evolucionaban hacia pústulas.

Las complicaciones cicatriciales eran muy frecuentes provocando desfiguraciones en la cara, y era, además, la causa más frecuente de ceguera. La viruela en la embarazada provocaba frecuentemente el aborto o muerte fetal, con un producto del embarazo con grandes lesiones cutáneas.

Transmisión de la viruela

La enfermedad se erradicó por la vulnerabilidad de su cadena de transmisión. La clínica característica de la enfermedad y la transmisión viral durante la primera semana de exantema florido, cuando el paciente se encuentra postrado y es de fácil

diagnóstico, hace que el contacto de estos pacientes sea con un número reducido de convivientes. La transmisión se produce en distancias cortas ya que el virus se transmite por gotas gruesas de saliva, y su viabilidad allí es de minutos.

La viruela no es tan contagiosa como su reputación indicaba. En los últimos brotes descritos el 96% de los contagios se producía en los contactos íntimos domiciliarios y escasamente en sujetos sin contacto previo conocido. No se describió ningún caso contagiado en transporte público, ni transmitido por animales. El contagio por fómites o por contacto con líquidos corporales es menos frecuente.

Vacuna contra la viruela

La vacuna frente a la viruela contiene el virus vaccinia, otro orthopoxvirus pero que protege de la enfermedad, habiendo formulaciones con diferentes cepas que difieren en la reactogenicidad.

La vacuna se administra mediante la técnica de multipunción con aguja bifurcada (**Figura 1**).

La técnica de administración aconsejada por la OMS es:

1. Lugar de vacunación: en la parte externa del brazo, por encima de la inserción del deltoides
2. Preparación de la piel: No se requiere, si está sucia se frota con agua. No se recomienda utilización de desinfectantes que pueden matar el virus.
3. Extracción de la vacuna del vial: Se utiliza una aguja estéril bifurcada que se sumerge en el vial de vacuna reconstituida. La dosis de vacuna necesaria queda entre las dos puntas de la aguja.
4. Aplicación de la vacuna: La aguja se mantiene con un ángulo de 90° (perpendicular) a la piel. La aguja toca la piel para liberar la gota de vacuna. Tanto para primovacunación como para revacunación se aconsejan 15 incisiones con la aguja, rápidas, sobre un área de unos 5 mm de diámetro, sobre la gota de vacuna. Las punciones deben ser suficientemente vigorosas para que aparezca un pequeño sangrado. Si no sangrara se debe repetir el procedimiento. Un sangrado importante, aunque no deseable, no reduce el índice de eficacia.
5. No se debe ocluir la zona.
6. Siempre se utilizarán agujas estériles.
7. Las dosis de vacunas no utilizadas deben desecharse al finalizar la jornada laboral.

A los 3 a 5 días tras la vacunación, se produce una pápula sobre una base eritematosa, que se transforma en vesícula (vesícula de Jenner) (día 5 a 8) y pústula alcanzando el tamaño máximo hacia el 8-10 día. La pústula se seca desde el centro hacia fuera y la costra cae hacia los 14-21 días, dejando una cicatriz profunda.

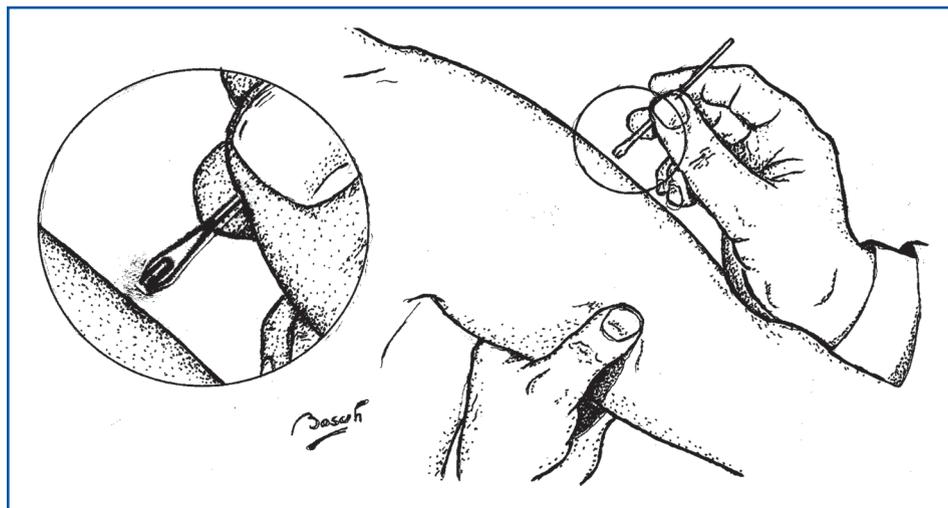


Figura 1. Técnica de administración de la vacuna contra la viruela

La formación de una pápula, vesícula, úlcera o costra rodeado de un área de induración en el punto de vacunación se interpreta como que la vacuna «ha cogido» y se relacionaba, en la época previa a la erradicación, con menor tasa de ataque. Recientemente se ha demostrado que estos sujetos tienen mayor seroconversión.

Según el tipo de lesión en el punto de la administración, se clasifica como reacción mayor o reacción equívoca. La reacción mayor (vacunación satisfactoria) se caracteriza por una lesión pustular o zona de induración alrededor del punto de inoculación. El resto de las lesiones se consideran equívocas y por tanto el sujeto entra en categoría de no respondedor. La OMS aconseja evaluar la respuesta a la vacunación entre el día 6 y el 8 ya que fuera de estas fechas pueden haber reacciones equívocas.

Recomendaciones y estrategias de vacunación actuales

Las políticas de prevención de la viruela, en caso de ataque terrorista, se están basando en modelos matemáticos que contemplan diversos escenarios, sin embargo ningún modelo de los planteados predice cómo piensan los terroristas, y por tanto se estiman planes de ataque que pueden ser poco realistas. Además es fundamental, en este tipo de análisis, estimar la probabilidad del ataque, por lo que aunque una buena aproximación al problema, los modelos matemáticos no dejan de tener sesgos importantes.

No obstante las estrategias recomendadas actualmente para España son:

1. *Vigilancia epidemiológica*

Es fundamental para cortar la cadena epidemiológica. Ante una sospecha de viruela debe confirmarse la enfermedad en el Centro Nacional de Epidemiología o en laboratorios con nivel de contención 3. En caso de un brote con abundantes casos el diagnóstico clínico es suficiente dejando la confirmación de laboratorio para casos dudosos.

El personal de laboratorio debe estar previamente inmunizado, y seguir normas de protección especial: guantes, bata impermeable de manga larga, gafas, etc. Del caso sospechoso se debería obtener sangre para estudios serológicos y PCR; líquido vesicular para microscopía electrónica y PCR; y costras y frotis de las lesiones evolucionadas. En caso de fallecimiento del paciente se debe obtener biopsias de piel de las zonas afectadas y sangre total por punción cardíaca y no hacer la autopsia.

La microscopía electrónica permite detectar ortopoxvirus pero no distingue entre los diferentes miembros, siendo una técnica muy rápida. El diagnóstico de confirmación será la PCR.

En caso de sospecha de un caso fuera de hospital, se debe aislar en una habitación con acceso restringido y trasladarlo urgentemente al hospital designado, siguiendo las normas Europeas para el manejo y control de las fiebres hemorrágicas virales y otros patógenos altamente contagiosos (www.enivd.org).

Se consideran personas de riesgo de infección por viruela aquellos que han estado en la zona expuesta y los contactos. La zona expuesta es el lugar y el momento en que se liberó el virus, y se considerará así hasta que pase el tiempo necesario para eliminar el riesgo de infección. Los contactos de viruela deben incluir personas que hayan pasado horas en la misma casa o recinto o minutos cara a cara con un caso, así como los contactos familiares.

Tras la exposición con el virus, la vacunación es eficaz y reduce la tasa de infección y la gravedad. Para obtener la mejor eficacia debe administrarse lo antes posible. La vacunación en los primeros 4 días tras la infección reduce la tasa de infección entre un 25 y un 50% y aumenta hasta en un 60% la aparición de formas leves o abortivas de enfermedad.

2. *Estrategias de vacunación*

Estarán condicionadas por la probabilidad de la amenaza de la epidemia.

Según ésta se consideran 4 situaciones:

- a) Riesgo potencial: haya amenaza potencial pero no hay información sobre la posesión del virus por grupos terroristas.
- b) Riesgo posible: Existe información que hace plausible el uso de viruela por grupos terroristas.

- c) Presencia de al menos un caso confirmado fuera de España
- d) Presencia de al menos un caso en España.

Para cada una de ellas se consideran varias estrategias de vacunación:

- Vacunación o revacunación a toda la población: los datos disponibles no permiten garantizar la protección de las personas que fueron vacunadas, incluso con dos dosis, por lo que se considera que toda la población debería vacunarse.
- Vacunación a grupo de riesgo. Incluye el personal sanitario y personal que pueda tener contacto con el caso o el material contaminado, y trabajadores de primera línea: policía y protección civil.
- Vacunación de los contactos de un caso
- Vacunación local alrededor del caso.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Existe muy poca información respecto a la eficacia y duración de la protección de la vacuna. A principio del siglo pasado se consideraba esencial la revacunación cada 3 a 10 años. A partir de 1967 se llevaron a cabo más estudios demostrándose que la inmunidad duraba más de lo creído, encontrándose protección superior al 80% en sujetos vacunados hacía 20 años, aunque en aquel momento todavía circulaba el virus y la protección podía deberse a infecciones subclínicas. Posteriormente se demostró que la vacuna confería una protección muy duradera (mayor de 20 años) frente al fallecimiento en caso de enfermedad.

En estudios recientes llevados a cabo diluyendo dosis de vacunas, se observó que la dilución disminuye la seroconversión tras la vacuna, y que además la lesión vacunal en el punto de inyección se correlaciona muy bien con el título de anticuerpos obtenido y la respuesta celular-T.

Reacciones adversas

En aproximadamente un 10% de las primovacunas se produce una reacción vacunal extensa, de más de 10 cm de diámetro, y que se considera una reacción normal (Robust take), no debiéndose tratar como celulitis. El virus vacunal puede transmitirse desde una lesión a personas en contacto íntimo y se evita con el lavado de manos tras la cura de la lesión. Tras la vacunación al personal sanitario, dada la posibilidad de transmisión a los pacientes, se recomienda llevar cubierta la zona vacunal o, si no es posible, ausentarse del trabajo.

Los efectos adversos tras esta vacuna son muy frecuentes y su gravedad varía desde muy leves hasta mortales. Existen reacciones vacunales similares a las que aparecen con otras vacunas, y las reacciones específicas de la vacuna de la viruela: trans-

misión de la enfermedad, vacuna ocular, vacuna generalizada, eccema vacunal, vacuna progresiva, encefalopatía postvacunal y encefalomiелitis.

Existen indicios que haya una relación clara entre la cepa vacunal y el número y severidad de las reacciones adversas. La cepa estudiada con mayor minuciosidad es la utilizada en los EE.UU. (New York City Board of Health: NYCBOH), posiblemente la menos reactógena.

Existen tres tipos de reacciones cutáneas anómalas:

1. El **eccema vacunal** ocurre tanto en sujetos vacunados como en los convivientes que padecen un eccema activo o quiescente, y se debe a la inoculación accidental en la zona eccematosa y aparece junto con la lesión de la vacuna o tras hasta 5 días una erupción vacunal en la zona del eccema. Estas áreas se inflaman intensamente y se acompañan de síntomas sistémicos importantes, con fiebre muy elevada y linfadenopatía generalizada.
2. La **vacuna progresiva** ocurre en sujetos con algún tipo de inmunodeficiencia. Aquí la lesión vacunal no cura apareciendo lesiones satélites que pueden extenderse gradualmente. Aproximadamente un tercio de estos pacientes fallece.
3. En la **vacuna generalizada** ocurre en sujetos sanos, y aparecen lesiones idénticas a la del punto de vacunación pero en otras localizaciones. La evolución es la misma que la de la vacuna, y generalmente cursa con fiebre elevada y mal estado general. Lo habitual es la recuperación.

La inoculación accidental es la complicación más frecuente (y evitable). Los sitios más afectados son los párpados, boca, vulva y periné. La evolución es idéntica a la de la lesión vacunal.

La afectación del SNC en forma de encefalopatía (en menores de 2 años) y de encefalitis o encefalomiелitis, ocurre en sujetos en los que no hay contraindicación de vacunar. La encefalopatía debuta clínicamente entre los días 6.º al 10.º de forma brusca con convulsiones, hemiplegia y afasia. Se produce una hiperemia cerebral, infiltración linfocítica de las meninges y cambios degenerativos en las células ganglionares con hemorragias perivasculares. La recuperación total era excepcional quedando secuelas psicomotoras. La encefalitis, en mayores de dos años, tiene una mortalidad del 10 al 35% y deja generalmente secuelas motoras. Su incidencia es difícil de conocer dada la poca homogeneidad entre los estudios, y de los diferentes criterios diagnósticos seguidos. Las descripciones oscilan entre 7 y 103 casos de encefalopatía por millón de dosis y de 10 a 1200 para la encefalitis. La transmisión del virus vacunal de la madre al feto es muy rara y provoca generalmente la muerte fetal.

Tratamiento de las complicaciones vacunales

Inmunoglobulina específica: En los EE.UU. existen preparados con elevada cantidad de inmunoglobulina específica obtenida de sujetos vacunados. Parece que es efectiva en el tratamiento de las reacciones cuyo origen es una replicación

viral mantenida tras la vacunación: eccema vacunal, vacuna progresiva y los casos graves de vacuna generalizada. No se ha demostrado su efectividad en la enfermedad del SNC.

Los efectos secundarios son los mismos de otras inmunoglobulinas, y está contraindicada su utilización en sujetos con historia de anafilaxia al timerosal o a otros preparados de inmunoglobulinas humanas. Los pacientes con déficit de IgA pueden tener una reacción anafiláctica.

Aunque la inmunoglobulina es de obtención humana, se procesa para inactivar y quitar los virus, aunque está el riesgo potencial de transmisión de priones.

Cidofovir (Vistide© en EE.UU.): Es un análogo de la citosina que ha demostrado actividad antivírica frente a ciertos ortopoxvirus en modelos animales. En el hombre se ha aprobado su uso para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. Actualmente está en fase de investigación y únicamente se utilizará en la población en riesgo en caso de muerte inminente y donde haya fallado la terapia con inmunoglobulinas.

Precauciones y contraindicaciones

La vacunación está contraindicada en las siguientes situaciones:

1. Déficit inmunitarios: riesgo de vacuna progresiva que es frecuentemente mortal.
2. Pacientes con infección por HIV.
3. Eczema: por el riesgo de eczema vacunal. Si se vacuna algún familiar de éste deben mantenerse separados.
4. Embarazo.
5. Enfermedad del sistema nervioso central. No hay pruebas claras de su necesidad, sin embargo se considerará para disminuir el riesgo de encefalitis postvacunal.
6. Menores de 18 años en situaciones de no emergencia

Riesgos asociados a la vacunación de toda la población en España

El centro nacional de epidemiología ha estimado los efectos adversos graves que supondría la vacunación universal en España, y lo hace con dos supuestos:

Supuesto 1: tanto los vacunados previamente como los no vacunados tienen la misma incidencia de efectos adversos graves

Supuesto 2: en los sujetos previamente vacunados tiene menor reactogenicidad.

Según estas estimaciones los fallecimientos oscilarían entre 206 y 235, tendrían vacuna generalizada de 3.600 a 8.000, vacuna progresiva alrededor de 225 casos y encefalitis vacunal alrededor de 200 sujetos.

Por ello se deben utilizar estrategias de vacunación poco agresivas y siempre en función del riesgo de epidemia de viruela. En caso de riesgo potencial no habría que vacunar a nadie.

En caso de riesgo posible, se consideraría exclusivamente vacunar al personal de los hospitales y laboratorios designados para atender a los posibles casos. Si se describe un caso fuera de España, además de considerar a los de la situación anterior también se consideraría la posibilidad de vacunar a los trabajadores de primera línea.

Si se describiera un caso en España, la vacunación universal se consideraría según la disponibilidad de la vacuna, el grado del control de la enfermedad y el riesgo de extensión nacional. Se vacunaría a los contactos y a los supuestos anteriores.

Bibliografía

- Advisory Committee on Immunization Practices. «Vaccinia (Smallpox) Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices». MMWR 2001; 50 (No. RR-10):8.
- BLENDON RJ, DESROCHES CM, BENSON JM, HERRMANN MJ, TAYLOR-CLARK K, WELDON KJ. «The public and the smallpox threat». N Engl J Med 2003; 348: 426-432
- BOZZETE SA, BOER R, BHATNAGAR V, BROWER JL, KEELER EB, MORTON SC, et al. «A model for a smallpox-vaccination policy». N Engl J Med 2003; 348: 416-425
- BRAY M, WRIGHT E. PROGRESIVE VACCINIA. Clin Infect Dis 2003; 36: 766-774
- BREMAN JG, ARITA I, FENNER F. «Preventing the return of smallpox». N Engl J Med 2003; 348: 463-466
- Centers for Disease Control and Prevention. «Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)». MMWR 2003; 52; 1-16
- Centers for Disease Control and Prevention. «Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians». MMWR 2003; 52 (No. RR-4)
- Centro Nacional de Epidemiología. «Recomendaciones de actuación y respuesta ante la aparición de un caso o de un brote de viruela (I)». Bol Epidemiol Sem 2002; 10: 129-132
- Centro Nacional de Epidemiología. «Recomendaciones de actuación y respuesta ante la aparición de un caso o de un brote de viruela (II)». Bol Epidemiol Sem 2002; 10: 137-143
- CONO J, CASEY CG, BELL DM. «Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians». MMWR Dispatch 2003; 52: 1-29
- DA. «Smallpox Vaccination: A Review, Part II. Adverse Events». Clin Infect Dis 2003; 37: 251-271.
- FREY SE, NEWMAN FK; CRUZ J, SHELTON B, TENANT JM, POLACH T, et al. «Dose-related effects of smallpox vaccine». N Eng J Med 2002; 346: 1275-1280.
- FREY SE, FRANCES KN, LIHAN YAN, ROBERT BB. «Response to smallpox vaccine in persons immunized in the distant past». JAMA 2003; 289: 3295-3299

- FULGINITI VA, PAPIER A, LANE JM, NEFF JM, HENDERSON DA. «Smallpox Vaccination: A Review, Part I. Background, Vaccination Technique, Normal Vaccination and Revaccination, and Expected Normal Reactions». *Clin Infect Dis* 2003; 37: 241-250.
- FULGINITI VA, PAPIER A, LANE JM, NEFF JM, HENDERSON DA. «Smallpox Vaccination: A Review, Part II. Adverse events». *Clin Infect Dis* 2003; 37: 251-271.
- GRABENSTEIN JD, WINKENWERDER W. «US Military smallpox vaccination program experience». *JAMA* 2003; 289: 3278-3282
- HENDERSON DA, MOSS B. «Smallpox and Vaccinia». En: PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA. *Vaccines 3rd ed.* Philadelphia 1999. Pp: 74-97
- LANE JM, GOLDSTEIN J. «Adverse events occurring after smallpox vaccination». *Sem Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 189-195
- MACK IT. «A different view of smallpox and vaccination». *N Engl J Med* 2003; 348: 460-463
- MORTIMER PH. «Can postexposure vaccination against smallpox succeed?». *Clin Infect Dis* 2003; 36: 622-629
- SCHRAEDER TL, CAMPION EW. «Smallpox vaccination. The call to arms». *N Engl J Med* 2003; 348: 381-382
- SEPKOWITZ KA. «How contagious is vaccinia?». *N Engl J Med* 2003; 348: 439-446
- SPENCER RC, LIGHTFOOT NF. «Preparedness and response to bioterrorism». *J Infect* 2001; 43: 104-110

Recursos en Internet

- <http://193.146.50.130/bes/bes0214.pdf>
- <http://cne.isciii.es/ve/D19.pdf>
- <http://www.bioterrorism.uab.edu/EIPBA/Smallpox/moreExtInfo.html>
- <http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/factsheet.html>
- <http://www.eurosurveillance.org/em/v06n11/0611-324.asp>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/framik.cgi?db=genome&gi=10477>
- <http://www.slu.edu/colleges/sph/csbei/bioterrorism/smallpox.htm>
- <http://www.guideline.gov/resources/bioterrorism.aspx>
- <http://www.smallpox.gov/>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5204.pdf>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5010a1.htm>
- <http://www.aap.org/terrorism/topics/smallpox.html>
- <http://www.hopkins-biodefense.org/pages/agents/tocsmallpox.html>
- <http://www.partnersforimmunization.org/smallpox.html>
- <http://www.immunize.org/bioterror/smallpox.htm>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5207a1.htm>
- <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/02pdf/acs28-1.pdf>
- <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7644.pdf>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/viruela.htm>
- <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/index.asp>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/smallpox.pdf>

Preguntas

¿Sirven los planes de erradicación de la viruela para erradicar otras infecciones?

Cada enfermedad tiene una epidemiología y evolución diferente. Las características de la viruela, que permitieron su fácil erradicación, eran que no contagiaba durante el periodo prodrómico y que la enfermedad se diagnosticaba fácilmente desde el comienzo de la fase infectante, por ello la cuarentena y la vacuna de los contactos íntimos facilitó su erradicación, incluso con una vacuna no tan eficaz como la que hoy día se dispone frente a otras infecciones. La erradicación de la polio, por ejemplo, es mucho más difícil ya que únicamente una minoría de los sujetos infectados padece la enfermedad, y el sujeto infecta antes de aparecer la clínica, por lo tanto su erradicación sólo es posible alcanzando coberturas vacunales elevadas que impidan la propagación viral.

El padre de un paciente recibió la vacunación contra la viruela cuando era joven. ¿Debe recibir la vacuna otra vez en caso de que esté indicada?

Se ha observado que la protección de la enfermedad en los vacunados se pierde a un ritmo de 1,41% por año, y la protección frente a los casos mortales decrece solamente 0,363% por año. Esto representa que incluso después de 70 años de la primovacuna, el 77,6% de los casos están protegidos (<http://aje.oupjournals.org/cgi/content/abstract/158/8/717>). La protección frente a la enfermedad grave dura varias décadas después de una sola dosis y probablemente para toda la vida frente a la muerte por viruela para la mayoría de los vacunados. Esta protección deberá reducir de una manera apreciable el número de casos graves o fatales de un hipotético ataque bioterrorista, pero también puede incrementar el riesgo de que los casos vacunados desarrollen una enfermedad leve, que no sea reconocida mientras el sujeto infectado se mueve libremente y disemina la infección. Por tanto, en caso de indicación de emergencia para vacunar, todos los sujetos deberían vacunarse, incluso los que lo fueron de pequeños.

¿Cuáles son las probabilidades de que la viruela sea usada como arma biológica?

Nadie lo sabe con certeza. Muchos expertos consideran que el riesgo de un ataque con la viruela es muy bajo, aunque no se puede descartar completamente. Se conoce que la antigua Unión Soviética produjo varias toneladas del virus de la viruela. Aunque no hay evidencia específica de ello, se teme que parte de este virus se hayan vendido o robado después del derrumbamiento de la Unión Soviética.

¿Se puede vacunar contra la viruela un sujeto con alergia conocida a neomicina?

No, dado que se utiliza la neomicina y la polimixina como conservantes de la vacuna debería evitarse si ha habido una reacción alérgica grave a alguno de estos componentes. Otras contraindicaciones de la vacuna serían:

- Menores de 18 años.
- Reacción alérgica grave a polimixina B, estreptomina, clortetraciclina, neomicina o a una dosis previa de la vacuna contra viruela
- Las madres lactantes.
- Las personas que utilicen colirios con esteroides.
- Quienes presentan una enfermedad leve o grave el día en que está prevista la vacunación, deberían esperar hasta que se recuperen antes de vacunarse contra la viruela

No obstante, en caso de brote importante, estas contraindicaciones deberían considerarse y evaluar el beneficio y el riesgo.

¿Por qué los CDC han aconsejado que las personas con antecedentes de enfermedad cardíaca no deben recibir la vacuna contra la viruela?

Aunque es confuso si hay o no cualquier asociación entre la vacunación contra la viruela y la aparición acontecimientos cardiacos adversos, los CDC recomiendan, como medida preventiva, que los individuos con antecedentes de patología cardíaca no deben ser vacunados contra la viruela. Estos antecedentes incluyen: el infarto del miocardio anterior, la angina de pecho, el paro cardíaco y la cardiomiopatía congestiva, el ataque isquémico transitorio, etcétera. Además, los individuos que tienen 3 o más de los factores de riesgo siguientes no deben vacunarse en ese momento: tensión arterial alta, colesterol alto, diabetes, un pariente de primer grado con patología cardíaca antes de la edad de los 50, y/o ser fumador. Estas son exclusiones temporales pre-exposición y pueden cambiar mientras se recopila más información. La presencia de estas condiciones en un contacto cercano no es una razón suficiente para diferir la vacunación post-exposición.

(<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5239.pdf>)

(<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5227a4.htm>)

PARTE 4

Vacunas en investigación y desarrollo



Vacunas del futuro

*Ángel Gil de Miguel
Pilar Carrasco Garrido*

Introducción

El control de las enfermedades infectocontagiosas más comunes en la infancia mediante la administración de vacunas, constituye uno de los adelantos médicos trascendentales del siglo pasado. La inmunización frente a enfermedades como poliomielitis, sarampión, tos ferina, tétanos, difteria, etcétera, se han asociado a una masiva reducción del problema sanitario originado por estas enfermedades. Lógicamente, los mayores logros se han alcanzado en los países desarrollados, donde se han conseguido altos niveles de cobertura vacunal, pero en general en todo el mundo se ha avanzado considerablemente en la lucha contra las enfermedades transmisibles. Así la erradicación de la viruela en el siglo pasado o bien la certificación de zonas libres de poliomielitis en América, Pacífico y Europa a principio de nuestro nuevo siglo, pueden considerarse como una de las más importantes conquistas de la ciencia médica.

En los últimos tiempos y debido a los avances tecnológicos y científicos, las expectativas frente al desarrollo de nuevas vacunas han ido tomando cuerpo, fijándose como objetivo enfermedades transmisibles tales como el síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA), el paludismo o la tuberculosis. Esta situación ha permitido no solo el desarrollo de nuevas vacunas potencialmente más eficaces y seguras, sino que también su coste de producción sea el menor posible.

El desarrollo de la investigación en biología general, microbiología, inmunología, bioquímica y genética molecular, está permitiendo avances espectaculares y nuevos enfoques en el diseño de las vacunas. Las técnicas de recombinación del DNA y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son herramientas fundamentales para la identificación y aislamiento de los genes de virulencia de los microorganismos.

El diseño de vacunas frente a infecciones agudas tiene como objetivo conferir inmunidad antes de la replicación del agente infeccioso, son las denominadas **vacunas**

preventivas. Pero aún cuando la infección se hace crónica o latente se puede recurrir a la vacunación para desarrollar una respuesta inmunitaria. Esta circunstancia aparece cuando el huésped no ha podido potenciar la infección debido a la inhibición de las respuestas o a la mala presentación del antígeno. Estaríamos ante las llamadas **vacunas terapéuticas.**

Por otro lado, las enfermedades crónicas no han quedado al margen del contexto de desarrollo de nuevas vacunas introduciéndose la diferenciación entre los dos tipos de vacunas anteriormente mencionadas, preventivas (de carácter preventivo) y terapéuticas (destinadas a frenar el desarrollo de la enfermedad). En la actualidad una parte de los ensayos clínicos están orientados hacia el desarrollo de vacunas para procesos crónicos como el cáncer, la diabetes mellitus o la demencia tipo Alzheimer.

En este sentido se aborda describir la situación de algunas de las vacunas que se encuentran actualmente en fase de experimentación y que supondrán en el futuro un cambio sustancial para el mundo de la vacunología en particular y el de la salud pública en general, partiendo de la idea general de que el desarrollo de una vacuna es un proceso en el que se integran la investigación básica, clínica y epidemiológica, siendo este un proceso largo y difícil de estimar con antelación. En la **Tabla 1** se muestran las principales vacunas que actualmente se encuentran en desarrollo.

Tabla 1. Vacunas actualmente en desarrollo de investigación

Virales	Bacterianas	Hongos y parásitos
Dengue 1-4	<i>Streptococo A y B</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Hepatitis C y E	<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Coccidiodes immitis</i>
Sincitial respiratorio	<i>E. coli</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Parainfluenza 1,3	<i>H. pylori</i>	<i>Blastomyces dermatitis</i>
Herpes 1 y 2	<i>C. jejuni</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
Epstein barr	<i>Sh. sonnei</i>	<i>Ameba histolytica</i>
Citomegalovirus	<i>Sh. flexneri</i>	<i>Leishmania spp.</i>
HIV	<i>Legionella pneumophlia</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
HPV	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Rotavirus	<i>M. tuberculosis</i>	
Encefalitis viral	<i>Neis. gonorrhoeae</i>	

Tomada de Vaqué, en Vacunas para el siglo XXI: perspectivas y prioridades

Por otra parte, existen nuevas estrategias que se han producido en la formulación de nuevas vacunas (**Tabla 2**), y entre las que destacan algunas de ellas.

La **microencapsulación**, consiste en envolver antígenos vacunales en polímeros biodegradables que produzcan una liberación lenta y programada de estos antígenos en el organismo, lo que permitiría obviar la necesidad de dosis de recuerdo. Con esta

Tabla 2. Perspectivas de producción en vacunas del futuro

Nuevas estrategias en la formulación	Nuevos sistemas de producción
Futuras vacunas combinadas	Vacunas de vectores
Microencapsulación	Vacunas de ácidos nucleicos
Múltiples combinaciones posibles	Vacunas en plantas transgénicas
Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores	Vacunas de virus resortantes
	Replicaciones
	Vacunas idiotípicas
	Vacunas glicoconjugadas
	Vacunas peptídicas

tecnología es posible formular microesferas biodegradables que inyectadas en los primeros meses de la vida permitan liberar antígenos vacunales con una cadencia de liberación superponible a los actuales calendarios de vacunación evitando la inyecciones de repetición y las visitas médicas.

Otra de las técnicas son los **adyuvantes inmunes e inmunomoduladores**, sustancias que se incorporan a las vacunas para acelerar, prolongar o potenciar la respuesta inmunológica frente a la misma. Su importancia radica sobre todo en la potenciación de la inmunogenicidad de las vacunas. Estos tienen varias aplicaciones como la inmunización eficaz de personas con capacidad inmune disminuida, como neonatos, ancianos y personas inmunodeprimidas, la elaboración de vacunas con menor cantidad de antígeno y por tanto mayor facilidad para su combinación y la posibilidad de administrar un menor número de dosis. Como aspecto más novedoso en este campo está la posibilidad de emplear las citocinas como adyuvantes para favorecer respuestas inmunes específicas TH1 y TH2; o el empleo del interferón alfa o gamma para lograr respuestas a la vacuna de la hepatitis B en personas que no desarrollan anticuerpos frente a la misma. Si bien aún están por determinar los efectos secundarios que estos podrían tener motivo por el cual continúan aún en fase de investigación.

Por otra parte, disponemos en el momento actual de nuevos sistemas de **producción de vacunas** como la **atenuación molecular** de los agentes patógenos, es decir atenuar produciendo mutaciones o deleciones de genes que son responsables de la virulencia o del tropismo del mismo. También se están ensayando nuevas vacunas a partir de **vectores vivos**, consistentes en insertar uno o varios genes del agente patógeno en un microorganismo no patógeno, que actúa como transportador y que puede ser administrado fácilmente. El microorganismo actúa como transportador del gen que codifica el antígeno deseado en el huésped. Al producirse el antígeno dentro de la célula del huésped genera respuestas citotóxicas linfocitarias, además de anticuerpos, siendo la respuesta inmune de carácter intenso y de larga duración.

Otra nueva estrategia son las **vacunas de ácidos nucleicos**, estas vacunas están compuestas por un plásmido circular de DNA en el que se han insertado genes que

codifican antígenos virales. Se administran por vía intramuscular principalmente y contienen además del gen que codifica el antígeno, un promotor de la transcripción, segmentos que aumentan la expresión de los genes, elementos que facilitan el procesamiento del DNA y un marcador genético que confiere resistencia a un antibiótico. Existía el temor de como se iba a comportar el DNA en el individuo receptor, y hoy en día se sabe que entra en la célula del sujeto vacunado y se mantiene en el núcleo como un epitoma, sin integrarse en el DNA de la célula. De tal manera que cuando el gen codifica el antígeno se transcribe y se traduce en una proteína que tiene una configuración espacial similar a la proteína natural, lo que facilita la producción de anticuerpos neutralizantes. También se ha observado que son estables y que se pueden combinar, mostrándose hoy por hoy como buenas candidatas para la obtención de vacunas frente a parásitos y micobacterias.

Uno de los mecanismos de producción de vacunas de interés en la actualidad son las **vacunas en plantas transgénicas** o comúnmente llamadas vacunas comestibles y que se elaboran insertando los genes de microorganismos patógenos en el DNA de las plantas, de forma que cuando el DNA de la planta se transcribe también lo hacen los genes patógenos. Esto tiene la ventaja de que la planta transmite el gen insertado a su descendencia. Aunque la producción de estas vacunas se está iniciando, ya se han logrado expresar en la patata subunidades de virus y bacterias como la *E. coli* y el virus Norwalk.

Además de estos aspectos habrá que tener en cuenta en el futuro la presencia de otras técnicas en desarrollo como son los virus resortantes, las vacunas idiotípicas, las glicoconjugadas o las peptídicas., es decir todo un futuro por delante en el que la vacunología va a jugar un papel primordial.

Expectativas de futuro próximo en vacunas

Tal vez uno de los logros más esperado sea la **vacuna contra el HIV**, pero sin embargo son muchas las dificultades que esta está teniendo por múltiples motivos. Dentro de estos podemos destacar el hecho de que el virus ataca y destruye los linfocitos T cooperadores y elimina la respuesta inmunitaria, por otro lado el DNA del provirus se integra en el genoma del huésped, por lo que además de quedar latente le hace irreconocible, el gen de la cubierta cambia continuamente por lo que la antigenicidad es diferente incluso en el mismo individuo y finalmente la vacuna tienen que proteger la superficie de la mucosa genital, puerta de entrada muy difícil de inmunizar.

Parece lógico pensar que el desarrollo de una vacuna eficaz y segura contra el HIV sería la única forma de frenar una epidemia para la que no existe una terapia curativa. Pero el desarrollo de la vacuna frente el HIV se enfrenta a una serie de dificultades derivadas tanto de las características del propio virus (variabilidad genética), como de la patogenicidad de la enfermedad (persistencia, latencia intracelular); además requieren de un componente de inmunidad humoral (existencia de anticuerpos neu-

tralizantes) y otro de inmunidad celular (respuesta citotóxica o CTL). También debe tenerse en cuenta que la experimentación con modelos animales está limitada al no disponer de un modelo animal ideal. Los principales objetivos de la vacunación contra el HIV es intervenir con un agente preventivo o profiláctico para proteger a los individuos sanos o todavía seronegativos. Para ello sería necesario además de inmunizar, limitar la circulación transmisión del agente patógeno. Pero sería necesaria una segunda intervención dirigida hacia la prevención de la enfermedad. Como es evidente, sólo en el caso de que esta intervención supusiera reducir significativamente la circulación y transmisión del HIV, no podría recomendarse como válida y eficaz, porque la consecuencia podría ser transformar en silentes a los enfermos sintomáticos, con el riesgo de aumentar inadvertidamente la difusión de la infección. Finalmente, comentar que en el transcurso de la investigación de vacunas contra el HIV, se han empleado sustancias vehiculantes de antígenos, y se ha llegado al convencimiento de poder conseguir algún agente inmunizante, que llegará a estimular las defensas naturales del individuo hasta niveles suficientes para empezar a evitar la desaparición de los linfocitos CD4.

En el momento actual, las estrategias de investigación para el desarrollo de la vacuna frente el HIV van desde la utilización de proteínas de la estructura del HIV como inmunógenos (gag, pol, enf), nuevos vectores vivos (poxvirus), virus vivos atenuados, hasta vacunas de DNA en combinación con otros sistemas de expresión.

Desde 1987, año en el que se realizó el primer ensayo clínico en fase I en EE.UU., hasta nuestros días, se han llevado a cabo diferentes ensayos clínicos, tanto en fase I como en fase II, en voluntarios sanos y enfermos, para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de diferentes preparados vacunales. De los resultados de estos ensayos se sabe que todas las vacunas inducen respuestas específicas de linfocitos T, pero solamente se ha observado una leve actividad CTL CD8+ con distinta duración e intensidad en algunos individuos vacunados con vectores vivos. Algo semejante está ocurriendo con las vacunas basadas en ADN desnudo que han demostrado ser buenos inductores de CTL CD8+ y anticuerpos neutralizantes, aunque utilizando modelos animales.

Sin embargo, no podemos abstraernos del debate sobre los aspectos éticos de este tipo de intervención. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado una serie de recomendaciones para la realización de estos ensayos clínicos que podríamos resumir en tres aspectos fundamentales: La puesta en marcha de ensayos en fases I y II comenzará en países desarrollados que garanticen la seguridad de la vacuna y la respuesta inmune. Posteriormente se repetirán algunos de estos ensayos en países en vías de desarrollo con características sociosanitarias que podrían afectar a la seguridad y a la respuesta inmune. Por lo que se recomienda realizar ensayos en fase III simultáneamente en países industrializados y en desarrollo, en cohortes con altas incidencia de infección por HIV.

Cuando se disponga de una vacuna eficaz, el problema que se planteará, consistirá probablemente en que, si se trata de una vacuna terapéutica, los grupos ya in-

fectados no ofrecerán ninguna resistencia a recibirla. La población en riesgo, presumiblemente también deseará vacunarse con una vacuna preventiva, pero las personas que no se sientan con riesgo, evitarán la inmunización activa para no estar permanentemente marcados por la seropositividad de los anticuerpos vacunales frente al HIV.

Existen por tanto muchos obstáculos, la investigación básica debe seguir avanzando en el conocimiento del virus, la patogenia de la enfermedad, y el papel de la respuesta inmune en el control de la infección, a medida que se conozcan mejor estos aspectos, se podrán diseñar candidatos vacunales más seguros y eficaces. Mientras habrá que seguir con la investigación clínica para conocer si son lo suficientemente inmunógenos y protectores como para ayudar al control de la epidemia mundial.

Otro de los grandes retos de la vacunología actual es el de conseguir **vacunas contra el cáncer**, es decir conseguir controlar la segunda causa de muerte de los países desarrollados mediante la estimulación del sistema inmunológico, de hecho desde finales del siglo XIX se vienen empleando extractos bacterianos para estimular la respuesta inmune en tumores específicos. De hecho, el principio fundamental en el que se basa el desarrollo de estas vacunas es la presentación al sistema inmunitario de una serie de antígenos tumorales que éste reconozca como una señal de alerta.

Las vacunas contra el cáncer han sido probadas tanto en modelos animales como humanos. Se están desarrollando en la actualidad diferentes estudios clínicos con vacunas candidatas para establecer la viabilidad de inmunizar a pacientes con cáncer contra sus propios tumores.

El primer logro en el este terreno fue de forma indirecta gracias a la vacuna contra el virus de la hepatitis B, ya que como se sabe el desarrollo de una hepatitis crónica aumenta de forma notable la probabilidad de desarrollar con el tiempo un carcinoma hepatocelular primario. Es por eso que se podría considerar a la vacuna contra el virus de la hepatitis B como la primera vacuna contra el cáncer.

De igual manera se están buscando otras vacunas contra agentes infecciosos íntimamente relacionados con procesos tumorales como es el caso de la infección por el herpes simple tipo 2 y el Sarcoma de Kaposi, o la infección por el papilomavirus (HPV) y el carcinoma genital y de células escamosas. En este caso, el desconocimiento del HPV y del cáncer cervical ha disminuido sensiblemente con la posibilidad real en un futuro cercano de una vacuna frente a la infección viral lo que disminuiría la prevalencia de la infección. Recientemente, Koutsky et al, comunican los alentadores resultados de una vacuna monovalente contra el HPV serotipo 16 con una eficacia que oscilaba entre el 90 y el 100%, reduciendo la incidencia del cáncer cervical intraepitelial de una forma clara, con lo que se abre el camino hacia la reducción de este tipo de tumores. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con una vacuna cuadrivalente frente a HPV, que contiene también el serotipo 16 y que puede suponer la resolución del problema de los 4 serotipos más prevalentes.

Con frecuencia el campo de la vacunación ha mirado siempre hacia los países en vías de desarrollo y ha intentado contribuir a resolver los principales problemas de inmunización de estos países, de hecho el Programa Ampliado de inmunización (PAI), o el más actual GAVI están en esa línea, pero sin embargo el paludismo sigue siendo un problema pendiente, por lo que el desarrollo de una vacuna frente a esta enfermedad debe ser una de las prioridades para el siglo XXI.

El abordaje de las estrategias de diseño de **vacunas contra el paludismo** tiene como primera referencia a la vacuna sintética SPf66, compuesta por 45 aminoácidos derivados de proteínas de *Plasmodium falciparum* en fase asexual eritrocítica. La eficacia de esta vacuna ha sido muy variable en los diferentes ensayos clínicos realizados, oscilando sus valores del 31% en el estudio realizado en Tanzania hasta el 13% en el realizado en Gambia.

Los estudios más recientes han dado a conocer una nueva vacuna contra el paludismo en fase de investigación. La RTS,S/AS02 es una vacuna pre-eritrocítica basada en la proteína de superficie del esporozoíto del *Plasmodium falciparum* combinado al HBsAg y con la incorporación de un adyuvante (AS02). Según los resultados preliminares obtenidos, induce una fuerte respuesta de anticuerpos frente a la proteína del circumsporocito así como una fuerte respuesta de las células T. Se ha observado que el tiempo de aparición de la primera infección por *Plasmodium falciparum* era inferior en el grupo control que en el grupo de estudio. Los autores destacan que es una vacuna segura, bien tolerada e inmunógena, convirtiéndose en la primera vacuna pre-eritrocítica que infiere un efecto protector frente a la infección natural provocada por el parásito.

Para finalizar, destacar uno de los aspectos más relevantes para la vacunología actual, como ha sido el de la combinación de agentes antigénicos. La aparición de las **vacunas combinadas** ha supuesto un cambio notable en el campo aplicado de la vacunología. De hecho existe una necesidad importante de combinar vacunas con el fin de facilitar su administración sin que esto suponga un detrimento de la eficacia de cada uno de sus componentes. Los primeros pasos hacia la combinación de vacunas surgieron hace tiempo, pero tal vez la aparición de las vacunas acelulares de tos ferina haya supuesto el cambio más notable. A medida que surjan nuevas vacunas habrá que pensar también en nuevas combinaciones que contengan antígenos adicionales, como el virus sincitial respiratorio, los virus parainfluenzae, neumococos y meningococos, o el virus de la hepatitis A. De hecho hasta hace poco parecía impensable disponer de las vacunas combinadas hexavalentes frente a la difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenza* tipo b, hepatitis B y polio inactivada, y sin embargo ya de dispone comercialmente de estas vacunas.

Bibliografía

ALONSO PL et al. Randomised trial of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in southern Tanzania. Lancet 1994; 344: 1175-1181.

- ALVING CR. Desing and selections of vaccine adjuvant: animal model and human trials. *Vaccine* 2002; 20: 56-64.
- ANDRÉ FE. The future of vaccine, immunisation concepts and practice. *Vaccine* 2001; 19: 2206-2209.
- BOJANG K et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:1927-1934.
- BUTEAU C, MARKOVIC SN, CELIS E. Challengers in the development of effective peptide vaccines for cancer. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 339-349.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. «Vacunas del futuro». En *Manual de Vacunas en Pediatría*. Ed 2001. Litofinter Madrid. Págs. 463-478.
- CURTISS R. «Bacterial infectious disease control by vaccine development». *J Clin Invest* 2002; 110: 1061-1066
- D'ALESSANDRO U et al. Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants. *Lancet* 1995; 346:462-467.
- GORDON ADA. «Vaccines and Vaccination». *N Engl J Med* 2001; 345: 1042-1053.
- GREENWOOD B, MUTABINGA T. Malaria in 2002. *Nature* 2002.; 415: 670-672.
- HANLON L, ARGYLE DJ. «The science of DNA vaccination». *Infect Dis Rev* 2001; 3: 2-12.
- KOUTSKY LA, AULT KA, WHEELER CM, BROWN DR, BARR E, ALVAREZ FB, et al. «A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine». *N Engl J Med* 2002; 347: 1645 -1651.
- MAKGOBA MW, SOLOMON N, TUCKER TJ. «The search for an HIV vaccine». *Br Med J* 2002; 324: 211-213.
- MEDRANO L, PÉREZ L, THOMSON M, NÁJERA R. «Vacunas frente al sida». En: SORIANO V, GONZÁLEZ-LAHOZ J. *Manual del Sida*. Publicaciones Permanyer 2001; 495-512.
- NAVARRO ALONSO JA. La vacunología en los albores del siglo XXI (I). *Aten Primaria* 2002; 29: 569-574.
- PLOTKIN SA. «Vacunas en el siglo veintiuno». *Vacunas* 2002; 3: 18-28.
- RIBAS A, RIBAS-MUNDO M. Vacunaciones antitumorales. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:472-476.
- RICHIE TL, SALU A. Progress and challengers for malaria vaccines. *Nature* 2002; 415:694-701.
- ROBINSON HL. «New hope for an AIDS vaccine». *Nature Reviews Immunology* 2002; 2: 239-250.
- VAQUÉ J. «Vacunas para el siglo XXI. Perspectivas y prioridades». En CAMPINS M, MORAGA FA (Eds.). *Vacunas* 2001. Prous Science, Barcelona 2001; 271-283.

Recursos en Internet

- http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/sav_final.pdf
- http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/gavi_global_need_99.pdf
- http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/report_research_who_unaids_99.pdf
- <http://www.aev.es/aev/html/congresos/iicongreso/pdf/aguado.pdf>

Citomegalovirus (CMV)

Juan García de Lomas

Microorganismo causal

Citomegalovirus (CMV) es un virus DNA de la familia *Herpesviridae* (subfamilia *Betaherpesvirinae*) que comparte con los demás virus de esta familia la capacidad de generar latencia, es decir poder permanecer en nuestro organismo sin presentar manifestaciones una vez que se ha producido la infección primaria. La latencia se efectúa en las células progenitoras mieloides de la médula ósea que son la fuente de los monocitos y de los macrófagos derivados de éstos. Una vez se produce la activación alogénica de estas células, por trasplante o transfusión de células de la misma especie, tiene lugar la infección productiva de viriones a partir de ellas con liberación de virus capaz de infectar a otras células de nuestro organismo. En la **Figura 1** se describe la estructura elemental de CMV con sus principales proteínas estructurales.

Epidemiología

La infección por citomegalovirus es muy frecuente y la mayoría de las personas han sido infectadas (40 a 100% según las poblaciones diferenciadas por niveles socioeconómicos o por distribución geográfica). La infección es asintomática o cursa como un síndrome tipo mononucleósico leve en la mayoría de los individuos sanos inmunocompetentes. Sin embargo, en determinadas circunstancias puede tener consecuencias graves, como ocurre en los inmunodeficientes o en los individuos con un sistema inmunitario inmaduro como en los recién nacidos. Estas consecuencias graves pueden ocurrir cuando se produce una infección primaria durante la gestación que afecte al feto, o durante los trasplantes de órganos, cuando un receptor seronegativo se infecte a partir de un donante seropositivo, o cuando se reactive en el receptor seropositivo una infección latente tras el estímulo alogénico. También produce infecciones graves en los inmunodeprimidos como son los pacientes afectados de SIDA.

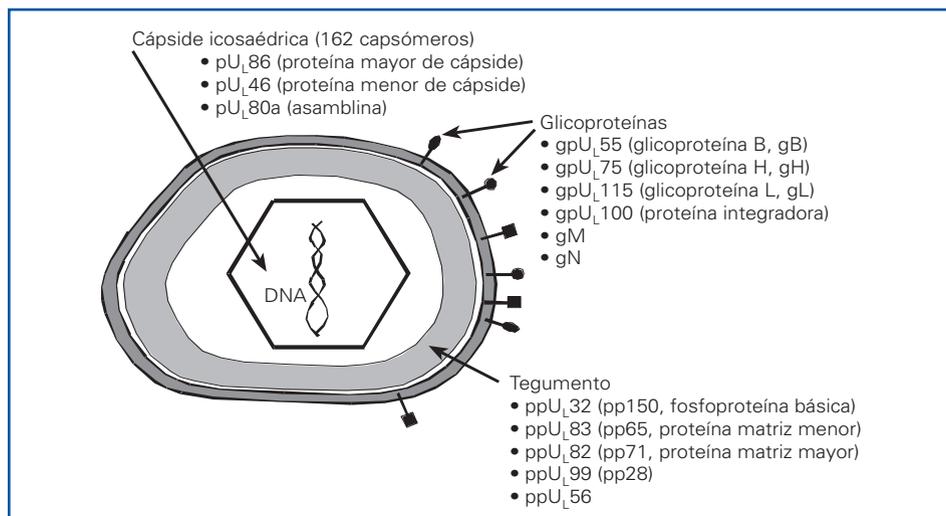


Figura 1. Estructura esquemática de Citomegalovirus con sus principales proteínas estructurales (glicoproteínas de envoltura, proteínas del tegumento y proteínas de su cápside). La glicoproteína B está muy conservada en todas las cepas y al mismo tiempo es la principal diana de los anticuerpos neutralizantes por lo que está siendo evaluada en vacunas de subunidades y recombinantes.

La primera situación, infección primaria durante la gestación, conlleva una infección congénita en alrededor del 40% de los niños que nacen de madres que han tenido una infección primaria durante la gestación. La infección primaria durante la gestación es 20 a 25 veces más frecuente en las gestantes seronegativas. Cuando existe una infección primaria durante la gestación y esta pasa al feto, el recién nacido puede padecer defectos congénitos como sordera, ceguera o alteraciones mentales. Uno de los riesgos más importantes para las gestantes es la existencia de niños menores de 3 años en su entorno ya que éstos pueden infectarse en las guarderías y transmitir la infección en su entorno familiar. Las alteraciones congénitas son raras en los niños nacidos de madres seropositivas lo que sugiere algún papel de la inmunidad materna para evitar la transmisión. A veces los niños son asintomáticos al nacer y desarrollan las secuelas neurológicas a largo plazo, en forma de una disminución de la audición o de una incapacidad para el aprendizaje. Por ello, CMV se considera la principal causa de retraso mental y de sordera en EE.UU.

En los trasplantados, la infección por CMV ocurre en muchos receptores de trasplantes de órganos, la mayoría de las veces entre 1 y 4 meses después del trasplante. Muchos trasplantados de médula ósea desarrollan una neumonía por CMV que puede ser fatal si no se trata. La infección también es frecuente en los trasplanta-

dos hepáticos. La infección es más grave cuando el receptor es seronegativo, mientras que los síntomas suelen ser más moderados cuando el receptor es seropositivo. Sin embargo, el principal papel de la protección está mediado por mecanismos inmunitarios celulares como lo demuestran el que las infecciones son más frecuentes en los trasplantados de riñón en el periodo inicial después del trasplante cuando se administra una terapéutica inmunosupresora para evitar el rechazo. La transferencia de células T de individuos seropositivos compatibles reduce la gravedad de la infección por CMV en los receptores de trasplantes de médula ósea, lo que demuestra el papel de la inmunidad celular citotóxica.

Evidencias de la participación de mecanismos inmunitarios en el control de la infección por CMV

Existen varias evidencias que demuestran que la respuesta inmunitaria participa en el control de la infección por CMV, y por lo tanto conseguir inducir una respuesta inmunitaria por medio de una vacunación es un objetivo deseable y buscado desde hace bastante tiempo. No obstante, como comentaremos posteriormente, CMV cuenta con estrategias para poder evitar el desarrollo de una respuesta inmunitaria eficaz frente al él, lo que puede dificultar la inducción de una respuesta inmunitaria con algunos tipos de vacunas.

Las evidencias de la participación de la respuesta inmunitaria en el control de la infección por CMV son las siguientes:

- Cuando existe inmunidad humoral o celular se reduce la gravedad de la infección.
- La existencia de anticuerpos en las gestantes reduce la incidencia y gravedad de la infección congénita en caso de que esta se produzca.
- El uso de inmunoterapia pasiva con inmunoglobulinas específicas puede beneficiar a los receptores de los trasplantes de órganos.
- La transferencia de células citotóxicas CTLs CD8+ específicas de CMV seleccionadas *in vitro* puede reconstituir la inmunidad y proporcionar protección en los receptores de trasplantes.

Respuesta inmunitaria celular frente a CMV y dificultades para el desarrollo de una vacuna

Han transcurrido 30 años desde las primeras publicaciones de los ensayos con una vacuna atenuada de citomegalovirus (CMV) y, aunque se han producido avances considerables, por las características propias de este virus y de la respuesta inmunitaria frente a él, así como las situaciones de los individuos en los que el virus puede producir daños importantes, hacen difícil prever la obtención de una vacuna eficaz.

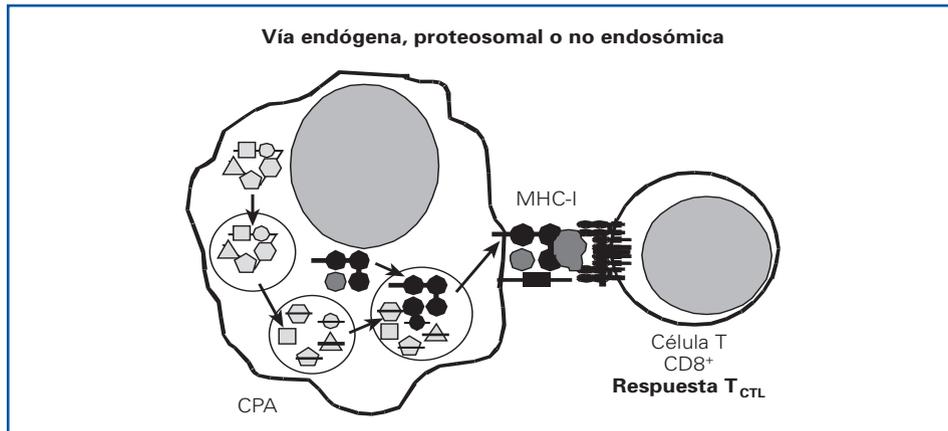


Figura 2. Presentación antigénica de antígenos virales unidos a las moléculas de clase del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I). Para ello, los antígenos generados dentro de la célula deben ser procesados a través de la denominada vía endógena, proteosomal o no endosómica. Posteriormente, se unen a las moléculas de MHC-I y son presentados en la superficie celular para que sean reconocidos por los receptores de las células T citotóxicas CD8⁺ (CTLs).

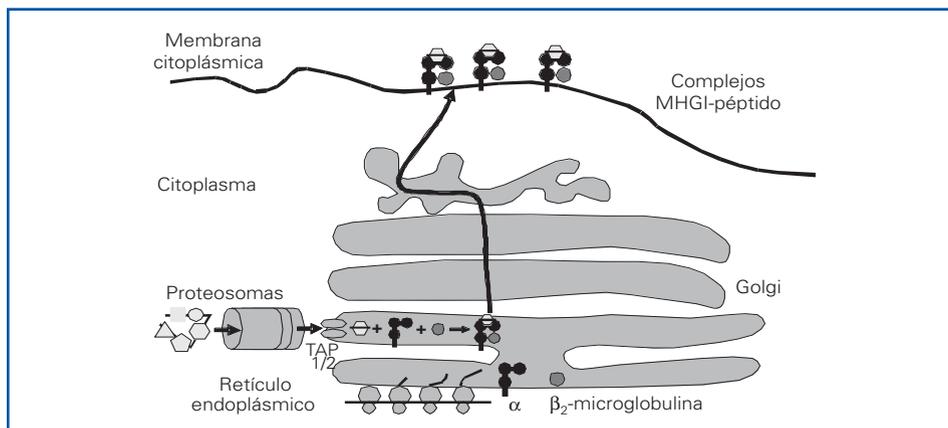


Figura 3. Proceso intracelular para la presentación de antígenos unidos a las moléculas MHC de clase I (MHC-I). El antígeno viral generado dentro de la célula se degrada en los proteosomas y a continuación sus péptidos se transfieren al retículo endoplásmico por el sistema TAP (Transporter Associated with Antigen Presentation). Una vez en el retículo endoplásmico se unen a las moléculas MHC-I y después son transferidos al Golgi y finalmente alcanzan la superficie celular donde pueden ser detectados por las células T citotóxicas.

Para comprender las dificultades del desarrollo de una vacuna frente a CMV es necesario conocer cómo se genera la respuesta inmunitaria celular de tipo citotóxico, con células CTLs CD8⁺, frente a los virus.

Para que se desarrolle una buena respuesta celular citotóxica es necesario estimular a las células T exponiendo los antígenos ligados a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I (MHC-I). Esto se consigue cuando los antígenos presentes dentro de la célula, como ocurre cuando se ha replicado un virus en ella. A continuación estos antígenos son degradados a través de la denominada vía endógena o proteosomal, degradándose en los proteosomas. A partir de esa degradación, los péptidos resultantes penetran en el interior de reticuloendoplásmico y son unidos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I), que los presenta en la superficie de la membrana celular para que sean reconocidos por las células inmunitarias y se genere la respuesta inmunitaria citotóxica (CTL CD8⁺) (Figuras 2 y 3).

En la infección primaria natural se induce la aparición de células citotóxicas CTL CD8⁺ que reconocen los antígenos de CMV presentados en asociación con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, tal como se ha expuesto previamente.

Las células T citotóxicas (CTLs) reaccionan con varias proteínas: proteínas del tegumento como la proteína matriz pp65 o la fosfoproteína pp150, o las glicoproteínas B (gB) y H (gH), entre otras. De ellas, la pp65 se considera la diana principal de las células CTLs y por ello el principal candidato para la protección frente a la enfermedad por CMV.

La inducción de una respuesta CTL mediante vacunación se alcanza mejor mediante métodos que consigan un procesamiento intracelular de los antígenos. Este procesamiento requiere que el antígeno aparezca dentro del citoplasma de la célula, lo que puede conseguirse con los virus atenuados (vacunas atenuadas), con las vacunas de plásmidos de DNA que incorporan al interior de la célula los genes codificantes de la proteína elegida, o con los virus recombinantes que también consiguen el mismo efecto al incorporar dentro de las células los genes virales elegidos.

Respuesta inmunitaria humoral y protección frente a CMV

Los anticuerpos pueden modular la expresión de la enfermedad y por ello se ha utilizado profilácticamente la administración de inmunoglobulina hiperinmune frente a CMV en receptores de trasplantes con el fin de reducir la enfermedad asociada a CMV. Experimentalmente se ha demostrado en ratones que se reduce o previene la replicación viral cuando se administra suero inmune frente a CMV murino 24 horas antes de exponerse al virus. De igual forma, en cobayas, la existencia de anticuerpos neutralizantes reduce la gravedad de la enfermedad en los nacidos de madres inmunizadas. El modelo experimental de infección congénita en cobayas es el

preferido porque la estructura de su placenta es similar a la de los humanos y además es el único modelo de experimentación con animales pequeños en el que existe un paso placentario de CMV. En ellos se ha demostrado que los anticuerpos no protegen totalmente de la infección, aunque parece que mejoran la supervivencia de la infección congénita aunque no se impida la transmisión vertical.

Los anticuerpos, aunque son discutidos respecto a su papel protector, pueden ser un marcador indirecto de la existencia de mecanismos inmunitarios celulares que podrían afectar a la cantidad de virus que llegue al feto.

La vacuna con la cepa Towne induce títulos de anticuerpos inferiores a los que se obtienen con las cepas salvajes, por lo que quizá sería necesaria una vacuna con una cepa distinta que indujese anticuerpos similares a los obtenidos con el virus salvaje para poder proteger a las gestantes de la infección por CMV.

La inmunización materna puede conferir protección porque los niños que adquieren la infección a través de la placenta o por transfusión estarían protegidos frente a la enfermedad por CMV si sus madres tuviesen anticuerpos antes de la gestación. En este sentido, los niños de madres seropositivas permanecen asintomáticos si se infectan con productos sanguíneos que contenga CMV, mientras que los niños de madres seronegativas desarrollan una infección sintomática. Por ello, se concluye que la inmunidad materna protege frente a la infección sintomática congénita. Al mismo tiempo, la proporción de casos de niños con secuelas por la infección por CMV durante la gestación es superior (25% *vs.* 8%) cuando la madre padece la infección primaria durante la gestación comparado a los casos afectados cuando la madre es seropositiva antes de la gestación.

Estrategias de CMV para evitar la respuesta inmunitaria celular

CMV desarrolla una serie de estrategias para evitar que las moléculas MHC de clase I expongan los antígenos virales en la superficie celular y con ello se induzca una inmunidad celular de tipo citotóxico. Entre éstas destacan:

La proteína US6 (pUs6) inhibe la traslocación de los péptidos a la luz del retículo endoplásmico, bloqueando el sistema de transporte TAP (Transporter Associated with Antigen Presentation) (**Figura 3**).

La proteína US3 (PUs3) retiene las proteínas de las moléculas de clase I en el retículo endoplásmico por interacción directa con ellas, fijando las cadenas de las moléculas MHC de clase I a la luz del retículo endoplásmico.

La proteínas US11 (pUs11) y US2 (PUs2) expulsan la moléculas de clase I desde el retículo endoplásmico al citoplasma, donde son degradadas por las proteasas celulares al ser captadas por los proteosomas.

CMV bloquea el procesamiento en el proteosoma de la principal proteína precoz inmediata gracias a que un enzima (pp65-kinasa) existente en el tegumento viral

la fosforila y no puede ser procesada a péptidos antigénicos por los proteosomas. De esta forma no podría ser expuesta en la superficie celular unida a las moléculas de clase I, con lo que las células infectadas escapan de la destrucción por parte de las células T citotóxicas CD8+ (CTLs).

Por otra parte CMV posee unos genes que codifican unas glicoproteínas (gpUL18) con una elevada homología con las moléculas MHC de clase I, con lo cual se proporcionan señales negativas para que las células infectadas por CMV no puedan ser destruidas por las células NK, como debería ocurrir de forma natural en el caso de que las células T citotóxicas (CTLs) no pudieran hacerlo.

Vacunas contra el CMV en investigación

Vacunas atenuadas

Las vacunas atenuadas serían una de las vacunas más deseables ya que provocaría una infección similar a la ocurrida tras la exposición natural a CMV. Fue la primera vacuna ensayada por Elek en 1974, y a pesar de haber transcurrido 30 años desde su investigación no se ha conseguido desarrollar definitivamente.

Las cepas atenuadas de CMV (cepas Towne y AD169) se han obtenido a través de pases en cultivos celulares de fibroblastos humanos. Estas cepas no producen reactivación ni excreción de CMV y por lo tanto no conllevan el riesgo de afectar al feto o al receptor de trasplantes. Los ensayos con la cepa Towne han demostrado que puede inducirse una respuesta celular con células T citotóxicas (CTLs) que persiste unos 6 meses y además se producen anticuerpos neutralizantes comparables a los generados por la infección natural. En los trasplantados se ha demostrado que la vacunación con la cepa Towne es inmunógena, reduce la enfermedad por CMV entre los receptores seronegativos que reciben un trasplante de un donante seropositivo y no se reactiva el virus latente a partir del órgano trasplantado. Además, se ha demostrado el efecto favorable sobre la aceptación del trasplante y la reducción de la enfermedad grave por CMV.

Los ensayos en humanos han demostrado que la vacuna con la cepa Towne induce títulos bajos de anticuerpos neutralizantes que protegen frente a la exposición a dosis bajas de CMV, pero que, sin embargo, no protegen frente a la transmisión de CMV de la madre al feto.

Vacunas de subunidades

Una vacuna de subunidades, es decir, conteniendo aquellos componentes concretos frente a los que interese inducir inmunidad, tiene la ventaja de tener un coste más reducido, ser termoestable, y poder administrarse a individuos inmunocompro-

metidos. De las subunidades de CMV se ha elegido la glicoproteína B (gB) por estar conservada, es decir ser similar, en todas las cepas de CMV, y además, por ser la principal diana de los anticuerpos neutralizantes.

La vacunación con la subunidad de glicoproteína B (gB) se ha tratado de conseguir de varias formas. En primer lugar administrando glicoproteína B aislada en segundo lugar utilizando vectores víricos como se expondrá posteriormente. Para disponer de glicoproteína B purificada se ha sintetizado en cultivos de células *in vitro* utilizando células CHO (Chinese Hamster Ovary) en las que se han introducido los genes de esta glicoproteína, después de haberse mutado en el laboratorio para eliminar el lugar por donde sería degradada por los enzimas celulares, y de haberle quitado su porción transmembranosa para facilitar la excreción por parte de las células CHO. La glicoproteína B se ha utilizado en ensayos de fase I unida tanto al adyuvante MF59, como a adyuvante de aluminio, con dosis a los 0, 1 y 6 meses. A las 2 semanas de la tercera dosis se han encontrado anticuerpos neutralizantes que exceden a lo existentes en los individuos seropositivos, siendo la unión al adyuvante MF59 más inmunogénica, la dosis apropiada entre 5 y 30 microgramos, una cuarta dosis a los 12 meses genera una elevación rápida de anticuerpos lo que sugiere que ocurriría igual tras una exposición natural al virus, no se han encontrado efectos adversos importantes y las reacciones locales fueron en general leves.

También se ha utilizado el adyuvante saponina (QS-1) por estimular la respuesta inmunitaria celular de tipo citotóxico (CTL) e inducir el cambio de clase de inmunoglobulinas. En los modelos experimentales, se ha demostrado que induce anticuerpos de alta afinidad, con cambio a IgG_{2a} fijadora de complemento en ratón (equivalente a la IgG₁ humana) e inducción de células T citotóxicas. En los ensayos humanos se ha demostrado que genera la producción de anticuerpos de clase IgA (a diferencia de la cepa Towne) e IgG.

Vacunas recombinantes con vector vírico (Avipoxvirus - Canarypox)

Entre los virus recombinantes, uno de los poxvirus aviares, el canarypox, utiliza una cepa atenuada de este virus (ALVAC), que se tolera bien cuando se inocula a humanos y con el que se ha demostrado la inducción de buenas respuestas frente a muchos antígenos virales. Este vector permite incorporar uno o varios genes y produce una infección abortiva (no productora de virus) en las células de mamíferos, lo que constituye una barrera de seguridad para su utilización humana, incluso cuando se utilizan receptores animales o humanos inmunosuprimidos.

Con este vector se han tratado de obtener niveles de anticuerpos neutralizantes elevados frente a CMV humano utilizando un virus recombinante que incorpora los genes de la glicoproteína B (gB) de envoltura. El virus recombinante se ha administrado de forma aislada, y combinado con la vacuna atenuada de la cepa Towne. Ello ha permitido encontrar diferencias según la concentración de virus utilizada en las

dosis y según se realice o no, la administración posterior de una dosis de vacuna atenuada con la cepa Towne. Así, cuando se han utilizado tres dosis de una vacuna de virus recombinante conteniendo $10^{6.5}$ TCID₅₀ (dosis infectiva 50% par cultivo celular) se han obtenido niveles muy bajos de anticuerpos neutralizantes, mientras que cuando se administran dos dosis de $10^{6.8}$ TCID₅₀ de la vacuna recombinante (0 y 1 mes) y posteriormente se administra una dosis a los 90 días con $10^{3.5}$ UFP (unidades formadoras de placas) de la vacuna Towne se desarrollan anticuerpos neutralizantes de forma rápida, más elevados y con mayor persistencia. Ello parece indicar que la vacuna recombinante ALVAC-CMV (gB) induciría la respuesta inmunitaria y que la administración posterior de la vacuna atenuada ejercería un efecto potenciador, por lo que una estrategia de vacunación combinada podría ser lo más apropiado para obtener anticuerpos neutralizantes protectores.

Se ha investigado su uso en ensayos de fase 1 demostrándose que después de dos vacunaciones (0 y 1 mes) se desarrolla una respuesta específica de células T citotóxica (CTL) que se mantiene a los 12 y 26 meses. Las células son del fenotipo CD8+ y las células de sangre periférica proliferan tras la exposición a la proteína pp65 de CMV, detectándose también anticuerpos anti-pp65. Por tales razones se considera un posible candidato para la vacunación frente a CMV.

Estrategias posibles para la vacunación

Se han planteado varias estrategias para cuando se disponga de una vacuna eficaz frente a CMV:

- Administración a jóvenes CMV seronegativos en la adolescencia antes del comienzo de la actividad sexual, y así evitar la transmisión sexual.
- Administración a recién nacidos, poco después del nacimiento antes de acudir a guarderías para evitar la adquisición de la infección a partir de otros niños.
- Administración a niños pequeños seronegativos para evitar la adquisición de la infección primaria y con ello la transmisión en su entorno familiar, con lo que se evitaría la transmisión a las madres gestantes, y así la transmisión al feto o al recién nacido.
- Administración a niños durante la infancia para disminuir la infección o modificarla, ya que se conseguiría una disminución de la excreción del virus, y se reduciría el reservorio del virus para las madres susceptibles.
- Administración a mujeres en edad de gestación para reducir la tasa de transmisión al feto a partir de la madre.
- Administración a personas de riesgo de padecer una infección grave, como son los posibles donantes de órganos evitándose la transmisión del virus al donar el órgano, o vacunando a los receptores de trasplantes para evitar que en caso el recibir el virus, éste se replique y extienda, y también para evitar la reactivación de infecciones latentes.

Los comentarios expuestos respecto a las características biológicas de este virus y las situaciones en las que causa problemas, nos permiten comprender que no se haya alcanzado aún el objetivo deseado a pesar de las investigaciones realizadas y del tiempo transcurrido desde que se comenzó a investigar una vacuna frente a CMV.

Bibliografía

- ADLER SP, PLOTKIN SA, GONCZOL E, CADOZ M, MERIC C, WANG JB, DELLAMONICA P, BEST AM, ZAHRADNIK J, PINCUS S, BERENCSI K, COX WI, GYULAI Z. «A Canarypox vector expressing Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B primes for antibody to a live attenuated CMV vaccine (Towne)». *J Infect Dis.* 1999;180: 843-846.
- BERENCSI K, GYULAI Z, GÖNCZÖL E, PINCUS S, COX WI, MICHELSON S, KARI L, MERIC C, CADOZ M, ZAHRADNIK J, STARR S, PLOTKIN S. «A Canarypox vector-expressing Cytomegalovirus (CMV) phosphoprotein 65 induces long-lasting cytotoxic T cell responses in human CMV-seronegative subjects». *J Infect Dis.* 2001;183: 1171-1179.
- BERNSTEIN DI, SCHLEISS MR, BERENCSI K, GONCZOL E, DICKEY M, KHOURY P, CADOZ M, MERIC C, ZAHRADNIK J, DULIEGE AM, PLOTKIN S. «Effect of previous or simultaneous immunization with canarypox expressing Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B (gB) on response to subunit gB vaccine plus MF59 in healthy CMV-seronegative adults». *J Infect Dis.* 2002; 185: 686-690.
- BIA FJ, GRIFFITH BP, TARSIO M, HSIUNG GD. «Vaccination for the prevention of maternal and fetal infection with guinea pig Cytomegalovirus». *J Infect Dis* 1980; 142: 732-738.
- BOURNE N, SCHLEISS MR, BRAVO FJ, BERNSTEIN DI. «Preconception immunization with a Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein vaccine improves pregnancy outcome in a guinea pig model of congenital CMV infection». *J Infect Dis* 2001; 183: 59-64.
- ELEK SD, STERN H. Development of a vaccine against mental retardation caused by Cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1974; 1: 1-5.
- FOWLER KB, STAGNO S, PASS RF, BRITT WJ, BOLE JJ, ALFORD CA. «The outcome of congenital Cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status». *N Engl J Med* 1992; 326: 663-667.
- FREY SE, HARRISON C, PASS RF, YANG E, BOKEN D, SEKULOVICH RE, PERCELL S, IZU AE, HIRABAYASHI S, BURKE RL, DULIEGE AM. «Effect of antigen dose and immunization regimens on antibody responses to a Cytomegalovirus glycoprotein B subunit vaccine». *J Infect Dis* 1999; 180: 1700-1703.
- GÖNCZÖL E, IANACONE J, FURLINI G, HO W, PLOTKIN SA. «Humoral immune response to Cytomegalovirus Towne vaccine strain and to Toledo low-passage strain». *J Infect Dis* 1989; 159: 851-859.
- HARRISON CJ, BRITT WJ, CHAPMAN NM, MULLICAN J, TRACY S. «Reduced congenital Cytomegalovirus (CMV) infection after maternal immunization with a guinea pig CMV glycoprotein before gestational primary CMV infection in the guinea pig model». *J Infect Dis* 1995; 172: 1212-1220.
- MARSHALL GS, RABALAI S, STOUT GG, WALDEYER SL. «Antibodies to recombinant-derived glycoprotein B after natural human Cytomegalovirus infection correlate with neutralizing activity». *J Infect Dis* 1992; 165: 381-384.
- PASS RF, DULIEGE AM, BOPANA S, SEKULOVICH R, PERCELL S, BRITT W, BURKE RL. «A subunit Cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant». *J Infect Dis* 1999;180: 970-975.

- PLOTKIN SA, STARR SE, FRIEDMAN HM, GÖNCZÖL E, WEIBEL RE. «Protective effects of Towne Cytomegalovirus vaccine against low-passage Cytomegalovirus administered as a challenge». J Infect Dis 1989; 159: 860-865.
- WANG JB, ADLER SP, HEMPFLING S, BURKE RL, DULIEGE AM, STARR SE, PLOTKIN S. «Mucosal antibodies to human Cytomegalovirus glycoprotein B occur following both natural infection and immunization with human Cytomegalovirus vaccines». J Infect Dis 1996; 174: 387-392.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cmv.htm>
http://www.nacersano.org/centro/9388_9927.asp
<http://virologia.ua.es/acortesborra/fichas/citomegalovirus.htm>
<http://www.thebody.com/pinf/pdfs/cmv.pdf>
http://www.health.state.ny.us/nysdoh/communicable_diseases/en/cytomega.htm
<http://www.med.umich.edu/1libr/womens/pg21.htm>

Preguntas

¿En qué situaciones interesaría proteger frente a Citomegalovirus?

En las gestantes para evitar la transmisión al feto, en los niños pequeños que son los más susceptibles a contraer una infección primaria con eliminación de virus que pueden transmitir en su entorno familiar, en los adolescentes para evitar la transmisión sexual, y en los receptores de trasplantes de órganos para evitar que se adquiera la infección por el virus en caso de estar presente en el órgano trasplantado.

¿Por qué no se ha conseguido aún una vacuna eficaz frente a Citomegalovirus?

Citomegalovirus es capaz de provocar el fenómeno de la latencia vírica y al mismo tiempo posee mecanismos capaces de alterar la presentación antigénica para evitar inducir una respuesta inmunitaria celular de tipo citotóxico. Ambas circunstancias dificultan la generación de una respuesta inmunitaria específica con la suficiente potencia para conferir protección. Las vacunas necesitan inducir una inmunidad celular de tipo T citotóxico para lo que es necesario que los antígenos sean procesados por la vía endógena o proteosomal, y unidos a las moléculas MHC de clase I.

¿Qué subunidad de Citomegalovirus tiene más interés para una vacuna de subunidades o para incorporar su gen en una vacuna recombinante?

La glicoproteína B de la cubierta del virus es la proteína más conservada entre las diferentes cepas de CMV y al mismo tiempo es la que más participación tiene en la infección vírica y la principal diana de los anticuerpos neutralizantes.

¿Qué es una vacuna recombinante de Citomegalovirus y que ventajas tendría?

Una vacuna recombinante, es una vacuna en la que se utiliza un virus como vector de otros genes, que una vez introducidos en las células se expresan y hacen a la célula infectada sintetizar la proteína codificada por esos genes y por lo tanto el que pueda inducirse una respuesta inmunitaria celular citotóxica al procesarse los antígenos por la vía endógena o proteosomal. Tiene la ventaja de que simula una infección vírica natural pero con la expresión aislada de la proteína frente a la que queremos conseguir la inmunización.

Estreptococo del grupo B (*Streptococcus agalactiae*)

José García-Sicilia López
Felix Omeñaca Teres

A principio de los años 70, la infección neonatal por el estreptococo del Grupo B (SGB) se destaca como principal causa de morbilidad, con una mortalidad que llega a alcanzar el 50%. La prevención antibiótica intraparto, que se ha ido sistematizando durante la década de los 90, ha conseguido evitar gran parte de esta patología. No obstante, pese a la generalización de la profilaxis perinatal siguiendo las recomendaciones consensuadas, en los EE.UU., por los «Center for Disease Control and Prevention» (CDC), el «American College of Obstetricians and Gynecologists» (ACOG) y la «American Academy of Pediatrics» (AAP) en 1996, revisadas y actualizadas recientemente, la enfermedad invasora neonatal por SGB sigue siendo prevalente, aunque su mortalidad haya descendido a cifras aproximadas al 4%, debido a los avances terapéuticos en neonatología.

La inmunización de mujeres en edad fértil, con una vacuna segura y eficaz, podría ser la solución definitiva a este problema pediátrico.

Microorganismo causal

El SGB es una bacteria de la familia *Streptococcaceae*, compuesta por más de 30 especies, perteneciendo a la especie *Streptococcus agalactiae*. Son cocos gram positivos, que se agrupan en cadenas o en parejas, no forman esporas y producen b-hemólisis (hemólisis total) en agar-sangre.

Común a todos los SGB es el antígeno específico de grupo: antígeno B de la clasificación serológica de Lancefield, polisacárido complejo de la pared celular que carece de capacidad inmunógena.

Los otros carbohidratos que forman el principal componente de la superficie del SGB (la cobertura polisacáridica tipo-específica), son los polisacáridos capsulares. Por sus diferencias antigénicas se han identificado 9, hasta el momento, permitiendo la diferenciación de otros tantos serotipos, los: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII.

Incrustadas en esta cápsula hidrocarbonada se encuentran las proteínas de membrana. Estos antígenos proteicos, con capacidad inmunógena, se expresan de forma variable por los distintos serotipos. Entre ellas se encuentran el complejo proteico c (con las subunidades a y b), una proteína símil-a, la proteína R (con sus especies 1, 2, 3 y 4) y la símil-R, la proteína Rib y la inmunógena de superficie Sip «surface immunogenic protein», así como la C5a peptidasa, además de otras no bien definidas.

Estos gérmenes sintetizan factor CAMP, desoxirribonucleasa, hialuronidasas, proteasas, neuraminidasas, glutamil sintetasa, a enolasa, etc, que condicionan su virulencia.

Epidemiología

El tracto gastrointestinal es el reservorio natural del SGB, desde donde puede producirse la colonización vaginal, principalmente en adolescentes y mujeres sexualmente activas, en porcentajes que varían entre el 5% y el 40%, en relación a factores como edad, demográficos e incluso raciales, pudiendo ser portadoras asintomáticas de forma transitoria, crónica o intermitente. Puede, en cualquier caso, formar parte de la flora común de uretra, recto y faringe, en ambos sexos.

La prevalencia y distribución de los serotipos han ido variando a lo largo del tiempo y también en relación con la edad, distribución geográfica y localización de la invasión. A principio de los años 90, los serotipos Ia, Ib, II y III eran los responsables de la mayoría de enfermedades invasoras en neonatos, fundamentalmente el tipo III. Posteriormente se han ido comprobando cambios de prevalencia, incluso en el mismo ámbito geográfico. También se han comprobado diferencias, entre los hallazgos de «screening» de embarazadas y los serotipos aislados en neonatos con infección a SGB, dentro de una población homogénea sometida a factores idénticos, por lo que no siempre debe haber relación entre prevalencia materna y virulencia contra el recién nacido.

Los datos actuales de prevalencia en colonización y enfermedad invasora, con variaciones entre las distintas publicaciones, podrían resumirse en:

- el 98% de enfermedad invasora en Europa y América está causado por los serotipos Ia, Ib, II, III y V, distribuyéndose por orden de frecuencia: Ia (20-40%), III (30%), el emergente V (15%, en adultos 30%), Ib (5-10%) y II (2-3%).
- en África, estudios realizados en Zimbabwe con un intervalo de 2 años aproximadamente, nos muestra distinta prevalencia y como esta ha variado cronológicamente, con una distribución: III (41,8% → 47,7%↑), V (37,4% → 23%↓), Ia (11% → 17%↑), Ib (3,3%), IV (3,3%) y II (1%). Aunque, globalmente, también aquí, son los mismos serotipos Ia, Ib, II, III y V, los causantes de prácticamente el 95% de enfermedad grave neonatal por SGB.
- en Japón, sin embargo, se ha comprobado una prevalencia de los serotipos VI y VIII.

En cuanto a las proteínas de membrana, según los datos de que disponemos, se expresan por los diferentes serotipos tal como se resume en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Proteínas de membrana y serotipos de *Streptococcus agalactiae*

Proteína de membrana	Serotipos									
	Ia	Ib	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
c	-100%	-100%	-50%	< 5%	-100%					
R										
4				92%						
3						84%				
R-like	x		x			x				
Rib-like						x				
Sip	x	x	x	x		x	x			
α -like						x				
C5a peptidasa			Prácticamente todos. reacciones cruzadas heterólogas							

Todos estos datos están adquiriendo actualmente gran importancia para la formulación de posibles vacunas.

Es de sospechar que, en un futuro, cambiarán los patrones de prevalencia y se asistirá a la emergencia de nuevos serotipos, sin que en esto influyan las recomendaciones de profilaxis antibiótica intraparto, aunque si podría favorecerlo, teóricamente, la inmunización sistemática con potenciales vacunas de los serotipos prevalentes.

La tasa de incidencia de enfermedad invasora neonatal por SGB oscilaba, según datos estadísticos muy variables, en 2-4 por 1.000 recién nacidos vivos (RNV), manifestándose en la primera semana de vida en aproximadamente 1-3 ‰ RNV, o más tardíamente en 0,7-1,5 ‰ RNV, con una mortalidad que llegaba a alcanzar el 50%.

Actualmente, con el uso generalizado de la antibioterapia profiláctica intraparto, los casos de comienzo precoz han disminuido casi en un 70% (1-0,5 ‰ RNV) y la mortalidad, por las mejoras terapéuticas neonatales, a tan solo un 4%. La incidencia, poco frecuente, de enfermedad invasora en puérperas también ha disminuido en un 21%. No obstante, dichas medidas preventivas no han tenido impacto en la incidencia y gravedad del proceso en pretérminos, o sobre la tasa de enfermedad de comienzo tardío ni en la, difícil de evaluar, patología prenatal derivada de la colonización, así como sobre la morbimortalidad en adultos no gestantes. Pese al importante descenso global, el SGB sigue siendo la principal causa de morbimortalidad neonatal.

Manifestaciones clínicas

El potencial invasor del SGB puede originar múltiples manifestaciones patológicas. En la embarazada colonizada, habitualmente asintomática, la diseminación vaginal ascendente puede provocar la rotura precoz de membranas por diversos mecanismos, originando infección intraútero que, dependiendo de su intensidad, puede provocar parto prematuro, corioamnionitis e incluso muerte fetal o, si el parto llega a desarrollarse, enfermedad invasora postnatal inmediata en el neonato.

Durante un parto vaginal normal, el 50% de recién nacidos de madres portadoras se contaminan y solo el 1-2%, de estos infectados por transmisión vertical, desarrollará infección sintomática precoz, siendo más frecuente la colonización asintomática de piel y mucosas. Además se calcula que un 6% de neonatos colonizados lo son por vía horizontal, durante su estancia en la maternidad; bien a través de la madre o por otros contactos, pudiendo desarrollar una enfermedad de comienzo tardío.

El 74% de enfermedad neonatal de comienzo precoz y el 56% de comienzo tardío acontecen en recién nacidos a término, lo que parece estar condicionado por diversos factores entre los que destacan; la ausencia de anticuerpos séricos contra el polisacárido capsular tipo-antigénico, preexistentes en la madre (en la que alcanzan sus niveles más elevados a partir de los 30 años, siendo muy bajos en menores de 20 años) y transferidos transplacentariamente, la activación del complemento y la opsonofagocitosis por polimorfonucleares circulantes y macrófagos tisulares, además de determinadas características inherentes al propio microorganismo, como el grosor de la cápsula y otros factores potenciales de virulencia. No obstante, la incidencia de la enfermedad es proporcionalmente mayor en prematuros, seguramente debido a que hasta las últimas semanas de gestación no se produce un transporte transplacentario eficaz de anticuerpos maternos.

Entre el 2-4% de gestantes portadoras pueden presentar infección del tracto urinario por SGB durante el embarazo. Con frecuencia la fiebre intraparto está relacionada con infección por SGB, aunque es más raro que presenten clínica grave de origen invasor.

La capacidad invasora del SGB también se manifiesta de modo oportunista, con cierta frecuencia, en adultos colonizados que arrastran alguna forma de inmunocompromiso.

Los cuadros más graves son los derivados de la invasión del germen a medios normalmente estériles (Tabla 2). Podríamos distinguir 3 apartados generales:

Durante la gestación

—en la gestante: bacteriuria / infección urinaria por SGB.

—en el fruto del embarazo: difícil evaluar que porcentaje de partos pretérminos, abortos espontáneos y mortinatos están causados por SGB en ausencia de sintomatología materna y con el único dato de los hallazgos bacteriológicos de superficie del producto del embarazo, o los frotis recto-vaginales de la gestante. En cualquier caso pueden ser frecuentes las:

- rotura prematura de membranas / parto prematuro, generalmente con infección grave neonatal inmediata.
- muerte fetal intraútero

Durante el parto

—en la parturienta: fiebre y bacteriemia. Raramente corioamnionitis sintomática y excepcionalmente sepsis o meningitis secundarias.

—en el neonato: la clínica es indistinguible de la provocada por otros gérmenes invasores, precisando del aislamiento bacteriológico en cultivos de líquidos teóricamente estériles, para su diagnóstico etiológico. Por la cronología de su aparición, distinguimos 2 entidades definidas:

- **enfermedad neonatal por SGB de comienzo precoz:** se puede manifestar inmediatamente al parto, por aspiración intraútero del líquido amniótico infectado, generalmente tras rotura prolongada de bolsa. También, la contaminación de las vías respiratorias puede hacerse durante la progresión por el canal del parto de la madre portadora, originando clínica que puede aparecer en un plazo de hasta 7 días, o bien permanecer asintomático con colonización de piel y mucosas. El cortejo sintomático es el de distress respiratorio grave, septicemia y shock, siendo mucho mayor el riesgo en prematuros.
- **enfermedad neonatal por SGB de comienzo tardío:** entre 1 semana y 3 meses después del parto, con una mortalidad que puede alcanzar el 10-20%. Se presenta fundamentalmente como meningitis y, menos frecuentemente, sepsis con ocasionales invasiones locales por diseminación que se pueden manifestar como endocarditis, osteomielitis, artritis, celulitis, etc. En estas manifestaciones, el SGB suele adquirirse postparto, transmitido por la madre o por el personal sanitario.

En adultos no gestantes

—pueden presentar enfermedad invasora cuando existe patología de base que implique inmunocompromiso: diabetes, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, tumores, HIV, etcétera. La incidencia aumenta con la edad y, por encima de los 65 años; la mortalidad es superior a la de los neonatos.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la infección por estreptococo del Grupo B

Gestacional	Embarazada	Infección urinaria por SGB
	Evolutiva	Parto prematuro con infección invasora Abortos espontáneos Muerte fetal
Perinatal	Parturienta	Fiebre intraparto Patología invasora: infrecuente
	Neonato	Enf. Neonatal precoz: sepsis, distress respiratorio Enf. Neonatal tardía: meningitis, invasiones locales

Vacunas contra el estreptococo del Grupo B

Toda la problemática derivada del tratamiento profiláctico antibiótico, ha potenciado la alternativa de crear una vacuna que pudiera prevenir tanto la enfermedad neonatal precoz como la tardía, así como evitar la patología gestacional en el feto y perinatal en la embarazada, pudiendo ampliar opcionalmente su protección a adultos de riesgo. Se ahorraría el cribado prenatal y se paliarían los problemas derivados de la antibioterapia, así como la necesidad de control postprofilaxis de los neonatos, disminuyendo costos y evitando potenciales efectos adversos.

Esta vacuna, compleja, de difícil elaboración y seguramente costosa, se encuentra actualmente en periodo de investigación en animales de laboratorio, habiéndose realizado algunos ensayos clínicos de fase II en humanos.

Los múltiples condicionantes que influyen en su formulación y posterior aplicación, que a continuación se exponen, hacen sospechar que aún habrá de pasar un tiempo, antes de su empleo clínico sistemático.

Las primeras **vacunas polisacáridas** se han basado en la inducción de anticuerpos específicos contra los polisacáridos capsulares. La actuación precoz de macrófagos y polimorfonucleares va a determinar la evolución de la infección, ya que el SGB impide la fagocitosis si no existen anticuerpos opsonizantes y no se activa el complemento. Los anticuerpos contra los polisacáridos capsulares provocan opsonofagocitosis y son, por tanto, protectores aunque específicos de tipo y sin efecto heterólogo, lo que obligaría a incorporar cada uno de los polisacáridos deseados en una vacuna polivalente.

No obstante la inmunidad provocada exclusivamente por los polisacáridos es subóptima y de corta duración. La presencia de anticuerpos inducida de esta manera, bien de origen natural o vacunal, sobre todo originada a nivel de mucosas, puede dar lugar a «tolerancia inmunológica», por la que sucesivos contactos posteriores con el antígeno no se siguen de la deseada elevación inmediata de anticuerpos protectores, alterando seguramente la distribución de subclases de IgG y resultando en una re-

ducción de la capacidad de opsonización. Esto, según algunos autores, podría también ocurrir tras la primovacunación con vacunas conjugadas que pudiesen contener alguna cantidad de polisacárido capsular libre.

Para provocar una respuesta T-dependiente intensa y prolongada por efecto memoria, se ha ensayado la conjugación de cada polisacárido a una proteína transportadora, lo que constituye las **vacunas conjugadas**. Para ello, en un principio, se han utilizado principalmente el toxoide tetánico (incluso en humanos, conocida la seguridad de su administración hasta en embarazadas) y una mutante atóxica de proteína diftérica —CRM₁₉₇—, los cuales se emplean actualmente en la conjugación de otras vacunas polisacáridicas comercializadas universalmente Hib, meningococo C, neumococo). Estas, de eficacia comprobada tienen el inconveniente de que la sobreexposición, por administración frecuente y múltiple de vacunas que las contienen, pueden afectar negativamente al efecto inmune buscado.

En ensayos con adultos sanos, en fases I y II, se han administrado vacunas conjugadas que incluían los polisacáridos Ia, Ib, II, III, V, VI y VIII, sin efectos adversos y originando anticuerpos IgG tipo-específicos a las 2 semanas de la primera dosis, con concentraciones máximas a las 4-8 semanas. Los serotipos IV y VII conjugados, en animales de experimentación, también presentan capacidad protectora por transferencia transplacentaria serotipo específica contra cepas homólogas. Además se ha comprobado que la combinación de distintos serotipos conjugados no parece provocar interferencia inmunológica y como la conjugación mejora la respuesta en proporción dosis-dependiente, la cantidad total aceptable de proteína transportadora sería la que limitaría el máximo de polisacáridos, que pueden incorporarse a la vacuna. Si no se consigue algún tipo de reacción cruzada, que no se da entre polisacáridos capsulares (ni siquiera entre los isómeros estructurales Ia y Ib), la vacuna tendrá que contener, al menos, todos los valentes locales que se precisen para su intención profiláctica. Es más, para evitar la emergencia y el efecto reemplazante, en una población vacunada, de los potenciales prevalentes ausentes en la vacuna, sería prudente incluirles también.

La proteína transportadora ideal sería la que permitiese la conjugación del mayor número de distintos polisacáridos, con la mínima cantidad posible de proteína, cuya estructura no debe presentar similitud con proteínas humanas, para evitar la potencial provocación ulterior de fenómenos autoinmunes.

La existencia de inmunidad previa a los componentes de la vacuna puede, ocasionalmente, tener un efecto potenciador o supresor de la respuesta inmune, impredecible para cada sujeto, siendo ya de por sí difícil saber si han existido contactos previos con el germen y si estos han dejado algún tipo de inmunidad anterior a la administración de la vacuna. Esto no parece suceder cuando la inmunidad inicial ha sido inducida por una vacuna conjugada.

A diferencia de los niños, existen muy pocos estudios de administración de vacunas conjugadas a adultos y menos, aún, de dosis sucesivas. En este sentido se ha

ensayado la inclusión de adyuvantes que potenciasen la respuesta, evitando dosis de refuerzo y permitiendo disminuir la dosis de los componentes vacunales, sobre todo de la proteína transportadora cuyas concentraciones podrían ser prohibitivas en vacunas multivalentes. Inesperadamente, en algunos ensayos en este sentido, la adsorción en hidróxido de aluminio (del que existe una gran experiencia previa) no ha aumentado la capacidad inmune de la vacuna estudiada, quizás por cierta tolerancia a un adyuvante ampliamente utilizado.

En orden a mejorar la composición de las vacunas conjugadas, se ha hecho muy sugestiva la posibilidad de utilizar proteínas de membrana externa del SGB, bien como antígenos por sí mismas o para conjugar polisacáridos capsulares, teniendo la ventaja técnica de que se pueden obtener en gran cantidad mediante recombinación DNA.

Como no todos los serotipos expresan la misma proteína en su cápsula, ni en la misma proporción (Tabla 1), un objetivo interesante sería formular un conjugado SGB polisacáridos-proteína de superficie, que abarcase el máximo espectro de cobertura, permitiendo prescindir de algunos polisacáridos aprovechando que su inmunogenicidad la induciría la proteína transportadora expresada por ellos, y con la menor cantidad de proteína beneficiándose también, en su caso, de la posibilidad de reacciones cruzadas heterólogas.

La inmunogenicidad alcanzada por estas vacunas, potenciada por adyuvantes (entre los que también podrían utilizarse las propias proteínas externas del SGB) permitiría su aplicación en mucosas, como la vía intranasal (lo que supone un avance estratégico importantísimo) remedando la contaminación natural e induciendo no solo inmunidad general por anticuerpos séricos IgG, que frenarían la invasión por el germen, si no también la muy importante protección local por IgA, evitando la colonización materna y por tanto toda posibilidad de infección en cualquier estadio del embarazo o del periodo perinatal, tanto para la madre como para el neonato. Sería la vacuna idónea.

Aparte de las conjugaciones de los distintos polisacáridos con toxoide tetánico y CRM₁₉₇, de cuya administración intramuscular, generalmente por separado, se ha comprobado su eficacia tanto en trabajos experimentales como algunos en humanos, en la actualidad se barajan algunas formulaciones sugerentes como las que se resumen a continuación (Tabla 3):

- polisacárido capsular tipo III conjugado a toxoide tetánico (PCIII-TT)** administrado por vía intranasal o subcutánea provoca una importante reacción IgG sérica. Parece ser que la administración de una segunda dosis, 21 meses después, no provoca efecto «booster» en vacunados que previamente tenían anticuerpos anti PCIII adquiridos por vía natural, como si se produjese una tolerancia inmunológica.
- conjugación con una subunidad recombinante de toxina colérica B (TCB)** también ha arrojado buenos resultados con distintos antígenos polisacáridi-

cos. Parece que si la conjugación se hace por aminoreducción el efecto es superior, sobre todo si se emplea el conjugado de alto peso molecular. Los mejores resultados de los conjugados polisacáridicos con TCB, se obtienen por administración intranasal (i.n.), aunque la preexistencia de inmunidad frente a la TC, puede afectar ligeramente la inmunoreacción local IgA tras su administración i.n. Este efecto inhibitorio disminuye con el tiempo (a valorar si se precisasen dosis de refuerzo) y depende de la dosis inicial. Está comprobado un importante efecto adyuvante en vacunas de distintos polisacáridos conjugadas a otras proteínas (de membrana SGB o no) permitiendo su administración i.n. con reacciones generales y locales duraderas. Parece, no obstante, que la mayor protección local se alcanza en la mucosa receptora de la vacuna por lo que, desde el punto de vista pediátrico, la vía preferente de administración sería la vaginal, para protección del neonato. Asimismo parece preferible repartir la dosis en tres días seguidos. Se han ensayado:

- PCIII-TCB: importante protección general administrada por vía i.m. o subcutánea. Administrada i.n. se comprueban niveles elevados de IgG e IgA en pulmón.
- PCIIa-TCB: muy inmunógena administrada i.n.
- Combinada PCIII-PCIIa-TCB: se mantiene la inmunogenicidad y no presenta competencia antigénica.
- Biconjugada PCIII-TT(transportadora) -TCB(adyuvante): intensas reacciones IgG sistémicas, en pulmón (¿por trasudación?) y vagina (por producción local), además de IgA en mucosas.

—El empleo de **antígeno core recombinante antihepatitis B de pato**, como transportador se ha mostrado eficaz. Igualmente una mutante atenuada enzimáticamente de la toxina diftérica, distinta del CRM₁₉₇, se ha empleado para conjugación.

—Las **microesferas biodegradables conteniendo PCIII** y un potente adyuvante inmunoestimulante sintético, administradas por vías oral, intranasal, vaginal, intramuscular o intraperitoneal, provocan inmunorespuesta general y local.

—En cuanto a la **utilización de las proteínas de membrana externa**:

- Una vacuna de dos antígenos proteicos de membrana: Rib y ca proporciona una eficacia protectora del 80% contra los serotipos Ia, Ib, II y III, tanto combinada como administrada por separado. No manifiesta competición antigénica pero tampoco reacción cruzada heteróloga, no mejorando con adsorción en aluminio. También podrían ser inmunoactivas contra el tipo V, que expresa la ca y la simil-Rib.
- La C5 a-peptidasa, expresada por la práctica totalidad de serotipos de SGB conocidos hasta el momento, induce por sí misma respuesta, así como, conjugada como proteína transportadora, proporciona un nivel de protección serotipo independiente cuando se administra por vía subcutánea.

- La proteína Sip induce, como antígeno único, protección contra infecciones por serotipos Ia, Ib, II, III, V y VI, que no se ve obstaculizada por otros antígenos de superficie.
- Una proteína símil-R, expresada por los Ia, II y V, ha inducido inmunoprotección contra cepas heterólogas. La inclusión de TCB como adyuvante, induce importante inmunidad local y general, duradera, cuando se administra por vía intranasal
- Las proteínas α , β y Rib, que aunque son más tipos específicas, las expresan varios serotipos así como la símil-R, la R4 (en la mayoría de los III) y la símil- α (los V) cuando se conjugan a aquellos polisacáridos que no las expresan, aumentan el abanico antigénico tipos específico, comprobándose en algunos casos la potenciación inmunogénica con la incorporación de adyuvantes que, a su vez, si también pudieran ser proteínas de membrana SGB, ampliarían el espectro a aquellos serotipos que las expresan, permitiendo limitar el número de polisacáridos a incluir, facilitando su administración en mucosas, induciendo inmunidad general y local.

Tabla 3. Tipos de vacunas contra el estreptococo del Grupo B

Vacunas polisacáridicas	
No reacciones cruzadas entre serotipos. Se precisaría vacuna polivalente	
Protección de corta duración; no memoria T- dependiente	
Potencial «tolerancia inmunológica»	
Vacunas conjugadas	
Sí efecto memoria, pero precisa vacuna polivalente con polisacárido de cada serotipo	
a T:T., ensayada en humanos. Segura en embarazadas. ¿efecto negativo por sobreexposición?	
a T.C.B vía i.n. inmunidad general y local (más intensa en la mucosa de aplicación del antígeno)	
Biconjugada TT y T.C.B como adyuvante intensas inmunogenicidad general y local	
a Antígeno core recombinante antihepatitis B de pato	
a mutante atenuada de toxina diftérica (distinta de la CRM 197)	
Ca C β Rib R4 α -like	Conjugadas con los polisacáridos que no las expresan, amplían el espectro de tipo-inmunogenicidad con menor cantidad de polisacáridos y de proteína transportadora
Vacunas con proteínas de membrana externa	
Biantigénica Rib y Ca: protección serotipos Ia, Ib, II, III y posiblemente el V	
C5a-peptidasa; expresada por casi todos los serotipos. Útil como antígeno y como transportadora	
Sip: protege frente a serotipos Ia, Ib, II, III, V y VI	
R-like: protección heteróloga, II y V. Transportadora o antígenica (con TCB muy inmunógena i.n.)	
Otras	
Microesferas biodegradables polisacáridicas con potente adyuvante sintético	

Si los estudios experimentales de todas estas vacunas son, como vemos, laboriosos y difíciles, la ulterior demostración de la eficacia vacunal, exigiría ensayos clínicos con una muestra excesivamente numerosa, así como su impacto sobre la colonización vaginal.

Además, cualquier programa vacunal que exija su aplicación a embarazadas, comportaría potenciales problemas legales aunque estuviese confirmada su inocuidad, con el riesgo de que cualquier adversidad sería relacionada con la vacuna. Por este motivo la elección estaría en la vacunación de jóvenes al inicio de su fertilidad lo que, pese a la dificultad para alcanzar unas coberturas amplias, evitaría la litigación y los riesgos gestacionales derivados de la colonización por SGB, previos al tercer trimestre, edad límite para iniciar la vacunación. A cambio, esta estrategia exigiría una persistencia de niveles protectores, que para la transferencia transplacentaria tienen que ser elevados, durante toda la edad fértil, lo que podría precisar de dosis de refuerzo, dificultándola técnica y económicamente y, de cuya respuesta inmune tenemos actualmente poco conocimiento.

Si consideramos la necesidad de una formulación que ha de ser distinta por zonas geográficas, para diferentes edades y cambiante en el tiempo, con las variaciones de serotipos prevalentes y posibles emergentes, que obligarían a frecuentes modificaciones actualizadas de su composición, podremos imaginar la cantidad de obstáculos que aún tiene que superar la esperada vacuna que proteja, sobre todo a nuestros recién nacidos, de la enfermedad por SGB.

Actuación en casos especiales

Quimioprofilaxis. La profilaxis antibiótica intraparto, que viene empleándose de forma cada vez más sistematizada desde aproximadamente 2 décadas, con buenos resultados en la enfermedad neonatal precoz y de la que se dispone de suficientes datos contrastados. Tras una revisión y evaluación, por los CDC, de los resultados obtenidos con las recomendaciones consensuadas en 1996, por los CDC, ACOG y AAP, recopilando datos científicos o basados en la evidencia, en el 2002 se publican las siguientes sugerencias, que se resumen en la **Tabla 4**, añadiendo algún aporte interesante de otros autores:

- Control bacteriológico rectal y vaginal de SGB a toda embarazada entre las 35 y 37 semanas de gestación. La evidencia de colonización asintomática previa a estas fechas o en embarazos anteriores, carecen de interés clínico. La constatación de bacteriuria por SGB, sintomática o no, durante el embarazo es índice significativo de colonización, justificando la ulterior profilaxis intraparto sin necesidad de «screening» recto-vaginal.
- Adiestramiento en la recogida de 2 muestras, por la propia gestante, de la parte inferior de vagina y recto (a través del esfínter anal), depositando después en un medio de enriquecimiento que dificulte el sobrecrecimiento de otros organismos.

Tabla 4. Profilaxis antibiótica intraparto de la infección por estreptococo del Grupo B

Fundamentalmente se hará:

Profilaxis i.v. Penicilina (o alternativa actualizada) Intraparto, si:

- Bacteriología rectovaginal (+) en las 5 semanas previas (screening entre 35 - 37s.).
- Bacteriuria SGB (independientemente de que se hubiese tratado) durante el embarazo (no screening).
- Screening (+) en cesárea programada, si rotura de bolsa espontánea inesperada.
- Colonización desconocida en parto inminente, pero con alguno de los siguientes factores de riesgo:
 - Parto anterior a la 37 semana (si parto no evoluciona, mantener hasta resultados muestras intraparto).
 - Fiebre intraparto $> 37,5^{\circ}$ C.
 - Bolsa rota > 12 horas.
 - Enfermedad neonatal por SGB en hijo previo.
 - Sospecha de infección intraamniótica.
 - Edad materna < 20 años

Control > 48 horas del neonato tras profilaxis materna.

- Correcto procesado de la muestra (importantísimo), con antibiograma.
- Empleo de penicilina como antibiótico de elección y ampicilina como alternativa.
- Mantener actualizada, con datos de sensibilidad, la profilaxis en alérgicas a penicilina.
- Contraindicar la profilaxis rutinaria en gestantes colonizadas a las que se realice cesárea programada antes de desencadenarse el parto o romperse las membranas. Aunque el SGB puede atravesar las membranas intactas, esto es excepcional. La colonización por SGB no es, por si misma, indicación de cesárea ni esta debe ser una alternativa a la profilaxis antibiótica. Sin embargo, si está indicado seguir las pautas de «screening» ante una inesperada rotura de bolsa.
- No tratamiento antibiótico, antes del inicio del parto, a portadoras confirmadas, asintomáticas.
- En amenaza de parto prematuro, sin cultivo en las 5 semanas previas, hacer toma recto-vaginal e iniciar profilaxis hasta recibir resultados. Podrá suspenderse si se confirma negatividad pero, en los casos positivos, no esta bien establecido cuanto tiempo debe mantenerse el tratamiento en espera de que se desencadene definitivamente el parto. Si, en cualquier caso, pasan más de 4 semanas, se repetirá el cultivo.
- Valoración clínica para tratamiento empírico del recién nacido de madre tratada con profilaxis intraparto, manteniéndole en observación un mínimo de 48 horas.
- Si se desconoce la colonización y el parto inminente no permitiese comprobarlo, la instauración de profilaxis se basará en la existencia de alguno de los si-

güentes factores de riesgo: 1) parto pretermino inferior a la 37 semana, 2) fiebre intraparto > 37,5°C, 3) rotura de membranas >12 horas, 4) confirmación de bacteriuria a SGB durante el embarazo (independientemente de que, en su momento, se instaurase tratamiento de infección urinaria), 5) enfermedad neonatal por SGB en un hijo previo, 6) cualquier sospecha de infección intraamniótica, 7) madre menor de 20 años. Otros factores que se han sugerido como son: raza negra, etnia hispana, etc., quedan sujetos a criterios clínicos individualizados. El empleo de tests rápidos, que se están ensayando actualmente (con resultados en 45 minutos, sensibilidad del 97% y especificidad del 100%), podrían ser la solución en estos casos.

—Con bacteriología negativa, en cualquier momento de las 5 semanas previas al parto, no se hará profilaxis aun que existan factores de riesgo.

Mediante el control bacteriológico por cultivo, se alcanza una prevención de la enfermedad de instauración precoz del 90%, susceptible de aumentar si se mejora el proceso de identificación bacteriológica (de por si algo complejo, caro y relativamente lento), alcanzándose un gran nivel de eficiencia y abaratándose los costos al disminuir la necesidad de tratar enfermos graves. No obstante algunos autores encuentran más barato, funcional y práctico establecer la profilaxis basada en los factores de riesgo, a veces única posibilidad en países en vías de desarrollo, aunque su eficacia sea un 50% menor.

Se ha comprobado que, pese al seguimiento estricto de pautas para la profilaxis intraparto, la frecuencia de la enfermedad neonatal de comienzo tardío permanece estable, en aproximadamente 0,5‰ RNV, como prueba del nulo efecto que la medida tiene sobre esta patología.

Tampoco se modificarían las tasas, no bien evaluadas, de muerte fetal y prematuridad debidas a SGB.

El aumento del uso de antibióticos en mujeres, multiplica el riesgo de anafilaxia (grave, en tanto que la vía recomendada es la i.v.), sensibilizaciones y potenciales resistencias futuras, así como posibles infecciones oportunistas por gérmenes penicilino-resistentes, aparición de infecciones neonatales retardadas y aumento de infecciones de origen hospitalario.

Como posibilidad alternativa, se ha propugnado la profilaxis postnatal inmediata, con penicilina, al recién nacido. Excepto en algún caso excepcional en que no se pudiera administrar, a la madre, ningún antibiótico indicado, esta sugerencia no ofrece ninguna ventaja.

El empleo sustitutorio de desinfectantes vaginales, como la clorhexidina, al desencadenarse el parto, sería una alternativa barata y de simple aplicación, a los potenciales efectos adversos de la profilaxis antibiótica. No obstante se carece de datos sobre su eficacia y, en cualquier caso, su influencia sobre la grave patología derivada de la infección intrauterina, sería nula.

Bibliografía

- BAKER CJ, EDWARDS MS. «Group B streptococcal conjugate vaccines». Arch Dis Child 2003; 88: 375-378
- BAKER CJ, RENCH MA, FERNANDEZ M, PAOLETTI LC, KASPER DL, EDWARDS MS. «Safety and immunogenicity of a bivalent group B streptococcal conjugate vaccine for serotypes II and III». Journal of Infectious Diseases. 2003; 188: 66-73
- BRIGTSEN, A.K., et al. «Induction of Cross-Reactive Antibodies by Immunization of Healthy Adults with Types Ia and Ib Group B Streptococcal Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccines». J. Infect. Dis.; 185:1277-1284. 2002.
- CDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC. MMWR 2002; 51 (RR11)
- CHENG, Q. et al. Antibody against Surface-Bound C5a Peptidase Is Opsonic and Initiates Macrophage Killing of Group B Streptococci. IAI, 69/4: 2302-2308 Apr. 2001.
- CHENG, Q. et al. Immunization with C5a Peptidase or Peptidase-Type III Polysaccharide Conjugate Vaccines Enhances Clearance of Group B Streptococci from Lungs of Infected Mice. IAI, 70/11, 6409-6415 Nov. 2002.
- ERDOGAN, S. et al. Molecular Analysis of Group B Protective Surface Protein, a New Cell Surface Protective Antigen of Group B Streptococci. IAI 70/2: 803-811, 2002.
- HUGHES, M.J.G., et al. Identification of Major Outer Surface Proteins of *streptococcus agalactiae* IAI, 70/3, 1254-1259, Mar 2002.
- LARSSON, C. et al. Protection against experimental infection with group B streptococcus by immunization with a bivalent protein vaccine. Vaccine 17:454-458, 1999.
- PAOLETTI, L.C., et al. Effects of Alum Adjuvant or a Booster Dose on Immunogenicity during Clinical Trials of Group B Streptococcal Type III Conjugate Vaccines. IAI, 6696-6701, Nov. 2001.
- PAOLETTI, L.C., MADOFF, L.C., «Vaccines to prevent neonatal GBS infection». Semin Neonatol, 7:315-323, 2002.
- PAOLETTI, L.C., KASPER, D.L. «Conjugate Vaccines against Group B Streptococcus Types IV and VII». J. Infect Dis. 186: 123-6, 2002.
- PAOLETTI, L.C., et al. Preclinical evaluation of group B streptococcal polysaccharide conjugate vaccines prepared with a modified diphtheria toxin and a recombinant duck hepatitis B core antigen. Vaccine 20: 370-376, 2002.
- RIOUX, S. et al. Localization of Surface Immunogenic Protein on Group B Streptococcus. IAI, 69/8, 5162-5165 Aug. 2001.
- SCHUCHAT, A. Group B streptococcus (Seminar). The Lancet. Vol.353. January 2, 1999.
- SHEN, X., et al. Preparation and preclinical evaluation of experimental group B streptococcus type III polysaccharide-cholera toxin B subunit conjugate vaccine for intranasal immunization. Vaccine, 19:850-861, 2001.
- SHEN, X. et al. Effect of pre-existing immunity for systemic and mucosal immune responses to intranasal immunization with group B Streptococcus type III capsular polysaccharide-cholera toxin B subunit conjugate. Vaccine 19: 3360-3368, 2001.
- SHEN, X. et al. Group B streptococcus capsular polysaccharide-cholera toxin B subunit conjugate vaccines prepared by different methods for intranasal immunization. IAI 69/1: 297-306, 2001.

Recursos en Internet

<http://www.cdc.gov/groupbstrep>
http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/groupbstrep_g.htm
<http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/gbs/index.html>
<http://www.cdc.gov/groupBstrep/docs/RR5111.pdf>
<http://www.gbss.org.uk/>
<http://www.groupbstrep.org/gbs/default.html>
<http://www.childbirth.org/articles/GBS.html>

Preguntas

¿Como puede beneficiarse una vacuna de la capacidad inmunógena de las proteínas de membrana del SGB?

Pueden ser antígenos por sí mismas o bien transportadoras de antígenos polisacáridos, en vacunas conjugadas, e incluso potenciar el efecto inmunógeno como adyuvantes.

¿Qué ventajas aportan las proteínas de membrana externa de SGB a una vacuna?

Aquellas proteínas que estén expresadas por el mayor número posible de serotipos, podrían provocar inmunidad frente a ellos y, a la vez, servir de transportadoras de los polisacáridos de aquellos serotipos en cuyas cápsulas no están incluidas. Esto permitiría la máxima cobertura de tipo con las mínimas cantidades posibles de proteína y polisacáridos.

¿Cuál sería la vía de elección para la administración de una vacuna contra el SGB y por qué?

La vía preferente de inoculación es siempre la que más se asemeja a la de contaminación natural, en este caso las mucosas (nasal o vaginal) que, además de su mayor facilidad de aplicación, inducen inmunidad general y local.

¿Qué ventajas suponen indistintamente la protección mediada por IgG y la debida a IgA, frente al SGB, inducidas por vacuna?

Desde el punto de vista pediátrico la inmunización a mujeres fértiles, tendría las siguientes ventajas si provocase:

- inmunidad general por anticuerpos IgG: que pasarían al feto por vía transplacentaria, en las 3-4 últimas semanas de embarazo, impidiendo la invasión del neonato. Evitaría la enfermedad invasora tanto de comienzo precoz como tardío en recién nacidos a término.
- inmunidad local por anticuerpos IgA: que impedirían la colonización vaginal y por tanto la contaminación fetal en cualquier momento del embarazo, evi-

tando tanto la patología perinatal como la derivada de la diseminación ascendente. No se desarrollaría enfermedad de comienzo precoz tanto en neonatos a término como en prematuros, disminuiría la de comienzo tardío y se evitarían las roturas precoces de membranas, partos prematuros e infección-muerte fetal intraútero.

Helicobacter pylori

Joan Roca Martínez
Vicente Varea Calderón

Microorganismo causal

Helicobacter pylori (*H. pylori* —HP—) es una bacteria en espiral gram negativa, habitualmente en forma de S, con una capa externa lisa y con 4-8 flagelos que emergen de uno de los polos recubiertos de una vaina. Su hábitat más conocido es la mucosa gástrica, localizándose predominantemente en la zona del antro. También puede encontrarse en la placa dental sobretodo en países con bajo nivel de higiene y en otras localizaciones aparte del estómago, fundamentalmente en zonas de metaplasia gástrica. En general, muestra gran afinidad por las células gástricas secretoras de moco a las que se adhiere, perpetuando de este modo la colonización.

Epidemiología

Es una infección de distribución mundial, más del 50% de los adultos de los países desarrollados están infectados por *H. pylori*, y alcanza a más de un 90% de los habitantes del tercer mundo. En los EE.UU. se detecta una tendencia a disminuir la tasa de infección en las primeras décadas de la vida y en los últimos años sólo un 20% de la población menor de 40 años se halla infectada. Este efecto podría atribuirse a la mejoría de los hábitos higiénicos en este país. El único reservorio conocido es el ser humano, con una tasa de infección que aumenta con la edad, produciéndose el efecto de agrupamiento en familias y comunidades reducidas. La transmisión es persona a persona, por vía fecal-oral y oral-oral. En algunas zonas se ha descrito el contagio a través de agua contaminada. En EE.UU. se calculan unos 2,5 millones de nuevas infecciones por *H. pylori* por año. La prevalencia en Europa es parecida a la de EE.UU., con diferencias marcadas entre zonas, incluso dentro de un mismo país.

Manifestaciones clínicas

La infección por *H. pylori* depara un cuadro clínico que va desde la colonización asintomática, a la gastritis que se manifiesta como un cuadro recidivante o persistente de dolor epigástrico, frecuentemente post-ingesta, acompañado o no de vómitos, pirosis o dolor retroesternal que puede cronificarse. En adultos, y, más raramente en niños, puede ser la causa de una úlcera gástrica o duodenal. Se ha demostrado una relación evidente entre la infección crónica por *H. pylori* y el desarrollo de diversos procesos cancerosos del estómago como adenocarcinomas y linfomas. La Organización Mundial de la Salud clasifica a esta bacteria como un carcinógeno de clase I (evidencia probada). La infección se produce en la infancia, aunque la enfermedad se manifiesta en el adulto, la prevalencia es pues fruto de una primoinfección lejana en el tiempo. La prevención y la erradicación de la infección en la edad pediátrica, podría evitar la aparición de estos procesos malignos en el adulto. Considerado en términos de morbilidad a lo largo de la vida, uno de cada 5 infectados por *H. pylori* desarrollará una úlcera péptica y uno de cada 200 un carcinoma gástrico.

Las complicaciones de la enfermedad ulcerosa provocan unas 16.000 muertes anuales en EE.UU. La carga sanitaria que supone esta infección en este mismo país, se pone en evidencia al considerar que la úlcera gástrica motiva unos 3 millones de visitas médicas anuales y la úlcera duodenal unos 2 millones, de las cuales un 60% y un 90% respectivamente son atribuibles a la infección por *H. pylori*. En un estudio prospectivo se demostró que el riesgo de desarrollar una enfermedad ulcerosa duodenal en pacientes infectados por *H. pylori*, tras un seguimiento de 10 años excede al 10%, mientras que era menor del 1% en los no infectados.

La incidencia de adenocarcinoma gástrico en EE.UU. es de unos 24.000 casos anuales, con 13.300 muertes; aproximadamente un 60% de los cuales (14.400 casos y 7.980 muertes) pueden atribuirse a *H. pylori*. El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es 3-6 veces mayor en los infectados que en los no infectados. La infección en edades tempranas de la vida se asocia a una atrofia precoz del cuerpo gástrico, aparición de metaplasia y mayor riesgo de cáncer.

El tratamiento de la infección por *H. pylori* está sujeto a varias pautas erradicadoras. La mayoría de ellas consisten en la administración diaria de un inhibidor de la bomba de protones y la combinación de dos antibióticos durante 1-2 semanas. A pesar de mostrar una buena eficacia con un 80% de curaciones, presenta una serie de problemas. El gran número de comprimidos que deben tomarse cada día dificulta un buen cumplimiento del tratamiento. Los efectos secundarios de los fármacos no son infrecuentes. En algunas áreas la aparición de resistencias está en aumento, y también se describen altas tasas de reinfección. Por último, el tratamiento queda restringido según numerosos autores a los pacientes sintomáticos, dándose la paradoja de que varios metanálisis para discernir si tratar o no a los pacientes infectados con signos de dispepsia, presentan conclusiones opuestas, y los asintomáticos seguirían manteniendo el riesgo de complicaciones graves.

La respuesta inmunológica a la infección por *H. pylori* induce la sobre regulación de la molécula coestimuladora B7-2 y a la expresión de los antígenos de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) en las células epiteliales de la mucosa gástrica, con una infiltración de células mononucleares activadas, linfocitos B y T CD4+. Las formas clínicas con úlcera péptica muestran unos CD4+ T helper fenotipo tipo 1 (Th1), mientras que los pacientes con enfermedad más moderada muestran clones tipos Th0/Th2 frecuentemente específicos para CagA y menos para ureasa.

La respuesta natural a la infección no confiere inmunidad protectora, como se evidencia con la cronificación de la infección y a la presencia de reinfecciones tras su eliminación por el tratamiento.

Por todo lo dicho anteriormente, hace que el *H. pylori* sea un candidato excelente para el desarrollo de una vacuna preventiva y/o terapéutica que administrada precozmente pueda prevenir la infección y proporcionar una inmunidad a lo largo de la vida.

Vacunas contra *H. pylori*

Actualmente se hallan en fase de desarrollo varios tipos de vacunas (Tabla 1), desde las células bacterianas enteras hasta extractos celulares y también vacunas basadas en subunidades recombinantes, especialmente con la ureasa. Uno de los mayores problemas es la elección del método más efectivo de presentar los antígenos al sistema inmunológico del huésped, para obtener una adecuada respuesta protectora o terapéutica en la mucosa gástrica. Con este fin se están investigando varias moléculas adyuvantes y también otras bacterias entéricas recombinantes que se utilizan como vectores vivos. Se dispone de abundante información en estudios preclínicos pero hay pocos ensayos efectuados en seres humanos.

Vacunas vivas

La utilización de bacterias vivas atenuadas presenta diversas dificultades, la más importante es la de obtener un agente que sea capaz de despertar una inmunidad eficaz para prevenir la infección cuando la propia bacteria salvaje no provoca una inmunización que evite posteriores reinfecciones. Posiblemente se necesitarían dosis muy altas y repetidas que demandarían una gran producción del agente bacteriano de dudosa viabilidad económica. Sin embargo este tipo de vacuna podría tener un papel en un régimen secuencial de vacunación. En estudios en animales se ha visto que la utilización de una vacuna viva atenuada administrada tras una primera vacunación con un antígeno como la ureasa, despierta una respuesta inmunitaria diferente a la infección natural capaz de eliminar al agente infeccioso.

Tabla 1. Vacunas contra el *Helicobacter pylori*

Tipo de vacuna	Ventajas	Inconvenientes	Estado de desarrollo
Viva atenuada	Completa inmunidad	Las cepas salvajes no confieren inmunidad protectora Dificultades de producción a escala Reacciones cruzadas con antígenos humanos Problemas de seguridad	Ninguno
Viva inactivada	Múltiples antígenos sin necesidad de caracterizarlos individualmente	Precisan adyuvante Reacciones cruzadas con antígenos humanos	Ensayos clínicos fase I/II
Vectores vivos recombinantes (bacterias o virus que expresan antígenos del <i>H pylori</i>)	Probablemente no precisen adyuvante Fácil administración de la vacuna	Inmunidad contra el vector Poca inmunogenicidad	Ensayos clínicos fase I
Ureasa recombinante	Antígeno muy importante en la inmunidad natural Resistente al medio ácido Poca variabilidad entre cepas	Precisa adyuvante Administración en dosis múltiples	Ensayos clínicos fase I/II
Otras subunidades antigénicas	La administración combinada de más de una de ellas puede ampliar la inmunidad	De momento poco caracterizadas Puede ser difícil la producción a escala	Ensayos preclínicos

Vacunas inactivadas

La vacuna de células completas inactivadas se ha mostrado útil en la experimentación animal. Presenta la ventaja de que aporta múltiples antígenos sin tener que aislarlos y prepararlos individualmente. Algunos de estos antígenos presentan una reacción cruzada con células humanas y esto podría generar problemas de autoinmunidad. Un ensayo clínico reciente en voluntarios con una vacuna de células inactivadas con formalina y administrada con la toxina termolábil del *E. coli* modificada (LT_{R192G}) como adyuvante, puso en evidencia la necesidad de un inóculo elevado ($2,5 \times 10^{10}$) y que a pesar de despertar una respuesta de IgA secretora y la aparición de linfocitos estimulados circulantes, no fue capaz de erradicar el *H. pylori* de los individuos infectados.

Se ha propuesto recientemente el uso de bacterias «vacías» que conservan las cubiertas externas intactas, tras la lisis del contenido por el efecto de un gen lítico introducido en la bacteria. Estos fantasmas bacterianos son buenos candidatos para la confección de vacunas. Un ensayo en animales usando fantasmas de *H. pylori* con y sin adyuvante ha dado resultados esperanzadores.

Vectores vivos

La utilización de bacterias entéricas recombinantes como vectores que expresan antígenos que no les son propios permite una vía de inmunización contra patógenos de la mucosa gastrointestinal como el *H. pylori*. Este procedimiento facilitaría la producción de una vacuna, que precisaría de poca dosis, ya que la propia replicación del agente en el tracto entérico aseguraría la presencia de una gran cantidad del antígeno vacunal. Se ha investigado el efecto de vacunas con *Salmonella typhi* y *S. typhimurium*, atenuadas genéticamente y que expresaban una ureasa recombinante que han resultado poco inmunógenas en seres humanos.

Vacunas de subunidades

Se han identificado varias moléculas antigénicas capaces de despertar una respuesta inmunológica y por tanto candidatas a ser agentes vacunales. Estos antígenos son también factores de virulencia de la bacteria, entre ellos destacan la ureasa, las citotoxinas CagA y VacA, la proteína activadora de neutrófilos (NAP), la proteína del shock caliente (Hsp) y la lipoproteína 20 de la membrana externa. La más estudiada, con resultados prometedores en animales, es la ureasa, enzima en parte situado en la superficie del microorganismo y que actúa sobre la urea del estómago convirtiéndola en amonio y anhídrido carbónico. El amonio crea un ambiente fuertemente alcalino alrededor de la bacteria que neutraliza el efecto bactericida de la acidez gástrica. La ureasa está compuesta por dos mitades: UreA de 27 kDa y UreB de 62 kDa, codificados en dos genes distintos. La vacuna a base de ureasa recombinante se obtiene por ingeniería genética incorporando al genoma del *E. coli* los genes codificadores de las dos subunidades de ureasa. Este enzima se extrae tras purificación de los cultivos *E. coli* que ahora es capaz de expresar una ureasa antigenicamente idéntica a la del *H. pylori* salvaje. Por su estabilidad al medio ácido es ideal para la administración oral. Se ha estudiado en humanos con gastritis crónica infectados por el *H. pylori* junto al LT como adyuvante, con elevación de la IgA específica circulante y también secretora, pero sin obtener mejoría de la enfermedad.

Adyuvantes

La función de los adyuvantes es la de incrementar la respuesta inmunológica a los antígenos contenidos en la vacuna. En la experimentación animal se ha compro-

bado que la respuesta inflamatoria a la infección natural es predominantemente de tipo Th1, lo mismo ocurre en las formas con mayor afectación en humanos. Probablemente para alcanzar la inmunidad protectora sea necesario obtener un equilibrio entre las respuestas Th1 y Th2. El incremento de la eficacia de la vacuna obtenido al añadir alguno de los adyuvantes disponibles, se atribuye, precisamente, a su habilidad para activar preferentemente la respuesta Th2. En los estudios preclínicos se han utilizado como adyuvantes la toxina colérica (CT) y la toxina termolábil del *E. coli* (LT), el problema es que la enterotoxicidad de estas moléculas las hacen inaceptables para su utilización en humanos. Por ello se han desarrollado variantes atóxicas como son la subunidad B de la CT y la LT_{R192G}, una forma de LT modificada genéticamente. Esta última ha sido utilizada en ensayos clínicos mostrando una reducción de los efectos indeseables (diarreas y vómitos) del 66% al 28% respecto a la LT natural. Otro adyuvante utilizado ampliamente es el hidróxido de aluminio y también se ha estudiado en la vacunación por vía parenteral asociado a ureasa con resultados parcialmente efectivos.

Al menos dos compañías están trabajando en el desarrollo de vacunas contra el *H. pylori*. Una de ellas, Acambis (antes OraVax) en colaboración con Aventis Pasteur, esta ensayando una vacuna basada en la ureAB, que es una ureasa recombinante. La otra vacuna con el nombre de HelivaxTM de Antex biologics se trata de una vacuna de células enteras inactivadas, actualmente en fase II de ensayos clínicos.

El desarrollo de una vacuna efectiva contra el *H. pylori* está en una fase clínica preliminar. Las mejores inmunógenas, la edad más adecuada para vacunar, la vía de administración y la mejor forma de presentación, el número de dosis y la eficiencia fármacoeconómica, son algunas de las cuestiones que quedan por resolver. Es necesario un conocimiento más profundo de la patogénesis de la infección y de la interacción del germen con el huésped. Probablemente será preciso formular una combinación de antígenos junto con la ureasa, que ha demostrado mayor potencia inmunógena por el momento. La descripción completa del genoma del *H. pylori* publicada ya en 1997, ha de facilitar el descubrimiento de nuevos antígenos.

Bibliografía

- ANGELAKOPOULOS H, HOHMANN EL. Pilot study of phoP/phoQ-deleted Salmonella enterica serovar typhimurium expressing Helicobacter pylori urease in adult volunteers. Infect Immun 2000; 68:2135-2141
- BHAN MK, BAHL R, SAZAWALS et al. «Association between Helicobacter Pylori infection and increased risk of typhoid fever». J Infect Dis 2002; 186: 1857-1860.
- DE GIACOMO C, VALDRAMBINI V, LIZOLI F, et al. A population-based survey on gastrointestinal tract symptoms and Helicobacter pylori infection in children and adolescents. Helicobacter 2000; 7:356-363.
- DEL GIUDICE G. Perspectives in the development of vaccines against Helicobacter Pylori. Vacunas 2001; 2:39-40

- DI PETRILLO MD, TIBBETS T, KLEANTHOUS H, KILLEEN KP, HOHMANN EL. Safety and immunogenicity of phoP/pohQ-deleted *Salmonella typhi* expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Vaccine* 1999; 18: 449-459
- FELDMAN RA, ECCERSLEY AJ, HARDIE JM. «Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio». *Br Med Bull* 1998; 54:39-53
- GIUDICE GD. *Helivax* Antex Biologics *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:896-899
- GOLD B, COLETTI R, ABBOTT M et al. «*Helicobacter Pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-497
- KEENAN J, OLIARO J, DOMIGAN N, POTTER H, AITKEN G, ALLARDYCE R, ROAKE J. «Immune response to an 18-kilodalton outer membrane antigen identifies lipoprotein 20 as a *Helicobacter pylori* vaccine candidate.» *Infect Immun* 2000; 68:3337-3343
- KOTLOFF KL, SZTEIN MB, WASSERMAN SS, LOSONSKY GA, DiLORENZO SC, WALKER RI. «Safety and immunogenicity of oral inactivated whole-cell *Helicobacter pylori* vaccine with adjuvant among volunteers with or without subclinical infection». *Infect Immun* 2001; 69:3581-3590
- MCCARTHY C, PATCHETT S, COLLINS R et al. «Long term prospective study of *Helicobacter Pylori* in nonulcer dyspepsia». *Dig Dis Sci* 1995; 40: 114-119
- MORAN AP, SVENNERHOLM AM, PENN CW. «Pathogenesis and host response of *Helicobacter pylori*». *Trends Microbiol* 2002; 10:545-547
- MONATH TP, LEE CK, ERMAK TH, MYERS GA, WELTZIN RA, GIANNASCA J, THOMAS WD, SOMAN G, BHAGAT H, ACKERMAN SA, KLEANTHOUS H. «The Search for Vaccines Against *Helicobacter pylori*». *Infect Med* 1998; 15: 534-546
- MICHETTI P, KREISS C, KOTLOFF KL, PORTA N, BLANCO JL, BACHMANN D, HERRANZ M, SالدINGER PF, CORTHESY-THEULAZ I, LOSONSKY G, NICHOLS R, SIMON J, STOLTE M, ACKERMAN S, MONATH TP, BLUM AL. Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology* 1999;116:804-812
- MONZO J. «FDA approves new drug application for *H. pylori* vaccine». *Infect Dis Child* 2003; 16: 22
- PANTHEL K, JECHLINGER W, MATIS A, ROHDE M, SZOSTAK M, LUBITZ W, HAAS R. «Generation of *Helicobacter pylori* ghosts by PhiX protein E-mediated inactivation and their evaluation as vaccine candidates». *Infect Immun* 2003; 71: 109-116
- PASSARO D J, TAYLOR D N, GILMAN R H et al. «Growth slowing after acute *Helicobacter Pylori* infection is age-dependent». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 522-526.
- ROGERS LM, BOY E, MILLER JW, et al. P«redictors of cobalamin deficiency in Guatemalan school children: diet, *Helicobacter Pylori*, or bacterial overgrowth?». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 27-36.
- RUGGE M, BUSATTO C, CASSARO M et al. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma: *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer* 1999; 85:2506-2511
- SERIN E, GUMURDULU Y, OZEN B et al. Impact of *Helicobacter Pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter* 2000; 7: 337-341.
- SVENNERHOLM AM. Prospects for a mucosally-administered vaccine against *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2003; 21: 347-353
- SYKORA J, VARVAROVSKA J, KUNTSCHEROVA J et al. Dsymptomatology and specific characteristics of chronic gastritis caused by *Helicobacter Pylori* infection in children in de Czech population-epidemiologic, clinical, endoscopic and histomorphologic study *Cas Lek Cesk* 2002; 141:615-621.

Recursos en Internet

<http://www.helico.com/>
<http://www.helicobacterspain.com/index800SF.htm>
<http://www.cdc.gov/ulcer/>
<http://www2.cdc.gov/ncidod/aip/HP/hp.asp>
<http://148.243.4.124/conapeme/emc/mayo02.pdf>
<http://www.aafp.org/afp/20020401/1327.html>
<http://www.helicobacter.org/>
http://gut.bmjournals.com/cgi/collection/helicobacter_pylori
<http://digestive.niddk.nih.gov/spanish/pubs/hpylori/>
http://kidshealth.org/parent/infections/stomach/h_pylori.html
<http://www.digestivedisorders.org.uk/leaflets/hpylori.htm>

Preguntas

En la úlcera gastroduodenal y en el linfoma MALT no se plantean dudas acerca de la erradicación del *Helicobacter pylori*. En la dispepsia con marcadores positivos de infección por *Helicobacter pylori* ¿daría tratamiento erradicador?

Ese es un tema fuertemente debatido en el que quizá a fuerza de ensayos y estudios se haya perdido un poco el norte de lo que estamos tratando.

Si lo que más nos importa son los síntomas dispepticos, la erradicación parece que no asegura su desaparición, aunque hay opiniones a favor y en contra.

La NASPGAN recomienda en pediatría: «el niño infectado por *H. pylori* con dispepsia no ulcerosa y dolor abdominal recidivante, no requiere tratamiento erradicador, en base a no tener evidencia de que la infección y el dolor estén significativamente relacionados».

Según estas recomendaciones primaría el síntoma antes que la infección, lo cual no suele ser doctrina en otro tipo de infecciones.

Además olvidamos que uno de cada cinco pacientes colonizados por *H. pylori* va a presentar una úlcera péptica; Que 1 de cada 200 va a desarrollar un carcinoma gástrico. Que la gastritis se cura cuando se erradica y se mantiene si permanece infectado. Que los síntomas extradigestivos como la urticaria crónica y la anemia sideropénica se asocian más con los *H. pylori* positivos que negativos. Que la densidad de gérmenes en la infección por *H. pylori* está asociada a déficit de vitamina B12, incluso en ausencia de atrofia gástrica, recuperándose los valores después de la erradicación. Que la infección por *H. pylori* se ha visto asociada a un mayor riesgo de fiebre tifoidea en países en vías de desarrollo. Que la infección es seguida de una pérdida de ganancia ponderal en los primeros meses después de la seroconversión, lo que en un ambiente de malnutrición es un factor más de desnutrición.

Todos estos considerandos y otros de costos y morbi-mortalidad de las complicaciones, nos han de hacer decidir si estamos erradicando infecciones o síntomas, ya que nuestra actitud terapéutica si nos enfrentamos al germen y sus complicaciones

será más activa y si por el contrario, exigimos que además la disminución de los síntomas sea la constante, nuestra actitud será menos intervencionista, pero no olvidemos que el germen sigue estando y el riesgo de complicaciones persiste.

Ante una sospecha de colonización gástrica por *Helicobacter pylori*, ¿efectuaría una fibroscopia previa o directamente iría al tratamiento erradicador?

En el caso de los adultos parece que la posibilidad de existencia de procesos malignos, además de los propios de la infección por *H. pylori*, aconsejan esa actitud. En este procedimiento coinciden la practica totalidad de autores.

En el caso pediátrico, la NASPGAN coinciden en sus guías aconsejando la misma actitud.

Los detractores de esta pauta argumentan que así como en países en los que la prevalencia de cáncer gástrico es alta, este procedimiento sería el más adecuado, en otros en los que es baja o muy baja, podría no ser tan necesaria, sobretudo en aquellos pacientes que presentan asociados síntomas dispépticos, ya que en la mayoría de ellos los datos hallados no pasan de una gastritis.

Lo cierto es que para asegurar una colonización, la fibroscopia es el método diagnóstico más utilizado en la primera fase. El éxito en la erradicación va a depender en gran medida de la cepa con la que esté infectado y en este sentido, la posibilidad de tipaje y antibiograma precisan también de la fibroscopia.

Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV)

José Alcamí Pertejo

Introducción

El desarrollo de una vacuna eficaz frente al HIV es la gran asignatura pendiente de la investigación sobre el SIDA y su obtención se ha convertido en un objetivo científico prioritario. Al debate sobre los aspectos estrictamente científicos se han sumado consideraciones éticas, económicas y el trasfondo social de la insostenible situación originada por la progresión de la pandemia de SIDA. La explosión de la epidemia de SIDA en los países en vías de desarrollo ha planteado la necesidad de adoptar medidas preventivas urgentes y el acceso expandido a la medicación antiretroviral. Sin embargo, en algunas zonas del mundo estas medidas aunque imprescindibles serán probablemente insuficientes para frenar la epidemia por lo que la obtención de una vacuna eficaz es la única posibilidad de control de la epidemia en dichos países en los que se encuentra el 95% del total de pacientes infectados por el HIV.

Prototipos de vacuna frente al HIV. Resultados experimentales

Virus atenuados

Las vacunas de virus atenuados son sin duda las más eficaces porque el germen realiza una serie limitada de ciclos de replicación y simula una infección a bajo nivel que induce todo el espectro de respuesta antiviral en un contexto fisiológico. En el caso de los lentivirus uno de los hallazgos más espectaculares fue el que demostró que una variante defectiva de SIV delecionada en el gen Nef y otros genes reguladores inducía una respuesta protectora frente al «challenge» con virus viables altamente agresivos. Estos datos experimentales tuvieron un correlato natural en la «Cohorte de Sydney». Con este nombre se designa a 14 pacientes que fueron infectados por vía sanguínea a partir de un donante seropositivo y que después de 12 años de la infección presentaban un excelente estado clínico e inmunológico. El clonaje y caracterización del virus de estos pacientes y del donante demostró que presentaba

deleciones en el gen Nef y en secuencias reguladoras críticas de la región 3'LTR. Estos hallazgos hicieron proponer la utilización de vacunas de virus atenuados HIV similares a los mutantes SIV defectivos. Sin embargo, es importante destacar que las vacunas atenuadas suelen utilizarse frente a virus que no se establecen definitivamente o, alternativamente, el virus atenuado no es capaz de persistir en el hospedador. Este no era el caso para los virus defectivos en Nef que no sólo infectan al hospedador sino que replican y persisten en el mismo, lo que conlleva un riesgo de reactivación o deriva a variantes más agresivas en el sujeto vacunado. Los primeros datos alarmantes vinieron de la vacunación de macacos recién nacidos en los que el virus inocuo en adultos inducía rápidamente una infección agresiva y la muerte por inmunodeficiencia. Por otra parte, el seguimiento prolongado de los pacientes de la cohorte de Sydney permitió objetivar en algunos sujetos un deterioro inmunológico y repuntes en la carga viral. De igual manera algunos macacos adultos vacunados con el virus SIV defectivo desarrollaron SIDA a partir del virus con el que habían sido vacunados que experimentó reversiones del fenotipo mutante. Por estos motivos, la utilización de vacunas de virus defectivos frente al HIV se encuentra descartada en el momento actual y este abordaje se encuentra explícitamente excluido en las recomendaciones de las agencias reguladoras.

Virus inactivados

El empleo de virus inactivados ha sido un abordaje muy poco utilizado en los prototipos de vacunas preventivas. Por el contrario éste es el modelo más ampliamente utilizado en las vacunas terapéuticas de las que el Remune es el prototipo. Estas preparaciones virales están compuestas por viriones completos o por partículas a las que se ha eliminado la envuelta, que posteriormente son inactivadas con formaldehído y que se administran en conjunción con adyuvante incompleto de Freund. Siguiendo esta estrategia se han desarrollado ensayos clínicos de vacunación terapéutica que se analizan en el apartado correspondiente.

Proteínas virales

Las primeras vacunas frente al HIV se basaron en el modelo de inmunización frente a la hepatitis B. Estas vacunas estaban compuestas por proteínas gp120 y gp160 recombinantes producidas por ingeniería genética o utilizando virus vaccinia clásicos como vector de expresión. En los ensayos preclínicos y en los estudios de fase I y II el preparado fue seguro e indujo la síntesis de anticuerpos frente a la envuelta viral. Sin embargo, los anticuerpos inducidos fueron incapaces de neutralizar «in vitro» variantes de campo aisladas de pacientes. A pesar de las evidencias en contra de una vacuna de este tipo, se han continuado los ensayos con este tipo de preparado que como era previsible han terminado en un fracaso sonoro recientemente comunicado.

Otros ensayos han utilizado la proteína reguladora «tat» que en algunos estudios en macacos ha dado excelentes resultados de protección aunque su papel sigue siendo controvertido.

Péptidos virales

La utilización de péptidos aislados como vacuna no induce una respuesta protectora suficiente frente a muchos gérmenes. Esto es debido a su baja potencia como inmunógenos considerados aisladamente y a hecho de que los anticuerpos no reconocen en muchos casos la estructura primaria de la secuencia de aminoácidos sino estructuras secundarias y terciarias en las proteínas diana que no son simuladas por los péptidos. Por este motivo los péptidos se utilizan generalmente en combinación con otras preparaciones de vacunas como vectores virales o DNA con el fin de inducir una inmunización complementaria. Las ventajas de estas combinaciones es la baja toxicidad, la posibilidad de preparar «coktails» de péptidos que cubran un abanico de aislados virales en aquellas proteínas que presentan una alta variabilidad y la utilización de «péptidos mixtos» que incluyen epítomos inmunodominantes T y B y que inducen una respuesta tanto humoral como celular.

Vectores microbianos

En estos sistemas se utilizan virus o bacterias en cuyo genoma se insertan genes del HIV de manera que sus proteínas son expresadas en el curso de la replicación de los vectores en la célula hospedadora. Los modelos más desarrollados son los que utilizan poxvirus (Vaccinia, Canaripox, Modified Ankara Virus/MVA) y adenovirus. Otros abordajes basados en nuevos otros sistemas virales (lentivirus, fagos), y bacterianos (salmonella, BCG recombinante). La ventaja de estos sistemas radica en que se pueden insertar varios genes virales y dada la replicación intracelular de los vectores se induce una fuerte expresión de las proteínas virales y una potente respuesta inmune, especialmente celular, frente a las mismas. Los prototipos de vacunas actualmente en desarrollo incluyen los genes gag, pol, env y nef en distintas combinaciones y distintas estrategias de inmunización inicial y dosis de recuerdo. Este tipo de preparaciones han fracasado como vacunas preventivas en modelos animales ya que por el momento no han conseguido una inmunidad protectora, probablemente debido a que la respuesta humoral inducida frente a proteínas del HIV es errática y poco potente. Sin embargo sí inducen una potente respuesta celular que hace que los niveles de carga viral se estabilicen en niveles bajos (3 log. menos que en el grupo control no vacunado) por lo que se plantea su potencial utilidad para «atenuar» la infección transformando en el mejor de los casos posibles a los individuos vacunados en «supervivientes a largo plazo». Se espera que los nuevos vectores como BCG, Salmonella y Poliovirus induzcan una mayor inmunidad humoral y celular s nivel de mucosas al administrarse por vía oral mejorando así la eficacia de estas vacunas.

Vacunas de DNA

La observación de que el «DNA desnudo» es capaz de inducir una respuesta inmune frente a distintos virus en diferentes modelos animales abrió un nuevo campo en el desarrollo de vacunas. En modelos de infección con SIV y SHIV se ha observado que al igual que con los vectores microbianos, la inmunización con DNA es capaz de inducir una respuesta inmune que si bien no es protectora frente a la infección puede en muchos casos atenuar la replicación viral y los síntomas clínicos.

Nuevos adyuvantes

Los adyuvantes son preparados que potencian la respuesta inmune de los antígenos vacunales mediante distintos mecanismos. Los adyuvantes clásicos como el de Freund son lisados bacterianos que al inducir una respuesta inflamatoria inespecífica «reclutan» células inmunes al sitio de la inyección. Otros como el ISCOM o los liposomas mejoran la presentación de antígenos. Sin embargo, trabajos recientes han mostrado la eficacia del uso de interleucinas, especialmente las activadoras de respuestas de tipo TH1 (interleucinas 2 y 12) o quimiocinas (MCP) en la potenciación de la respuesta inducida por vacunas utilizando vectores virales o DNA desnudo.

Situación actual de la vacuna frente al HIV

Vacunas preventivas

No disponemos de una vacuna preventiva frente a la infección por el HIV y en ningún modelo animal se ha conseguido la protección frente a la infección con las estrategias previamente descritas. En el momento actual el desarrollo de vacunas preventivas en humanos se centra en la utilización de vectores de expresión viral y bacteriana, DNA desnudo, o combinaciones de los mismos con péptidos recombinantes que abarquen un espectro amplio de proteínas virales como dianas. En la **Tabla 1** se detallan los ensayos actualmente en curso y en la **Tabla 2** aquellos cuya introducción en fase clínica se prevé para los próximos años.

Los únicos ensayos en fase III son los basados en la utilización de gp160 del subtipo B o B/E en Estados Unidos y Tailandia. Los resultados del estudio realizado en Estados Unidos, Canadá y países europeos se han comunicado recientemente y no han demostrado ninguna eficacia de este preparado vacunal. Esto era previsible ya que como se ha comentado previamente su eficacia *a priori* era muy dudosa dado que los anticuerpos inducidos son incapaces de inducir protección frente a aislados de pacientes *in vitro*. Entre los protocolos más avanzados para su paso a la fase clínica de los nuevos prototipos de vacunas se encuentran el desarrollado por Aventis Pasteur en Uganda que utiliza un vector de tipo Canarypox para la expresión de

Tabla 1. Ensayos de vacunación preventiva frente al HIV

Fecha de inicio	Vacuna	Subtipo	País	N.º de voluntarios
Fase I/II				
1993	Péptido sintético MN-V3	B	China	23
1994	Péptido sintético MN-V3	B	Tailandia	24
	Péptido sintético MN-V3	B	Brasil	30
1995	Envuelta gp120	B	Tailandia	30
	Envuelta gp120	B	Tailandia	52
1996	Proteína recombinante V3	B	Cuba	30
1997	Envuelta gp120	B,E,B/E	Tailandia	380
1998	Envuelta bivalente gp120	B/E	Tailandia	90
1999	Vector Canarypox	B	Uganda	40
2000	Immunización-recuerdo Canarypox+gp160 o gp120	E+E	Tailandia	130
	Immunización-recuerdo Canarypox+gp120	E+E, E+B/E	Tailandia	125
Fase III				
1999	Envuelta bivalente gp120	B/E	Tailandia	2.500

Tabla 2. Vacunas preventivas en investigación y desarrollo

País	Colaboradores	Patrocinadores	Vacuna	Comentarios
Uganda	Univ. Markere Univ. Western Reserve	NIAID	Aventis Pasteur Canarypox	Fase I
Kenya	Univ. Nairobi, Oxford ITD, Cobra Pharmac.	IAVI	MVA y DNA	Inicio 2003-4
Sudáfrica	Univ. Natal, AlphaVax Univ. Ciudad de el Cabo	IAVI, NIAID	Virus encefalitis equina	Inicio 2002 (?)
Uganda	Univ. John Hopkins Univ. Makerere	NIAID	Canarypox+gp120	Lactantes
Uganda	Instituto Virología Humana	IAVI	Salmonella+DNA	Inicio 2001 (??)
Uganda	US Army	NIAID	Canarypox subtipo A	En estudio
Sudáfrica	Univ. Ciudad del Cabo Univ. Stellenboch Inst. Nac. Virología	SABIH	BCG, MVA, DNA Vectores fúngicos	Preclínico

proteínas estructurales del virus (fase I) y el recientemente anunciado protocolo de vacunación con DNA y MVA en Kenia bajo el control de la Universidad de Oxford.

Vacunas terapéuticas

El objetivo de las vacunas terapéuticas es potenciar la respuesta inmune frente al HIV en situaciones de supresión viral con el fin de que esta respuesta controle su replicación. Este abordaje fue contemplado con escepticismo por la comunidad científica ya que no existía un fundamento claro que justificara el valor añadido de inmunizar con proteínas virales muy conservadas en pacientes que ya presentaban altos niveles de replicación viral. Sin embargo, la introducción de las terapias potentes (HAART) ha abierto una nueva perspectiva en la utilización de este tipo de vacunas ya que en un contexto de supresión virológica y reconstitución inmune, su empleo podría potenciar la respuesta específica frente al HIV. Los datos publicados hasta el momento no son alentadores aunque la mayoría de los trabajos presentados son estudios abiertos con una gran heterogeneidad en cuanto al antígeno utilizado, las características de los pacientes y las condiciones de inmunización. La publicación por parte de los investigadores en contra del criterio de la compañía farmacéutica del primer ensayo controlado doble ciego utilizando el inmunógeno «Remune» ha generado una gran polémica. En este estudio no se observa un beneficio clínico, inmunológico o virológico relevante de la inmunización terapéutica con Remune. En un subestudio de este trabajo en que se analizó la respuesta anti-HIV en un grupo de paciente se observó efectivamente una inducción de CTLs específicos frente al HIV en los pacientes tratados con Remune respecto al grupo control. Sin embargo, ese aumento de la respuesta CTL no repercutió en un descenso de la carga viral ni en una mejoría clínica significativa. Por lo tanto, no parece que en el caso de las inmunizaciones terapéuticas dispongamos todavía de un marcador subrogado de eficacia. Sin embargo otros autores obtienen una correlación en un subgrupo de pacientes entre inmunización con Remune, disminución moderada de la carga viral e inducción de respuestas celular específica frente a HIV. En resumen, los ensayos con Remune están muy cuestionados en el momento actual y se requieren más datos para concluir la eficacia de este tipo de preparaciones. En el campo de las vacunas terapéuticas se observa una tendencia creciente a utilizar los prototipos de vacunas preventivas en pacientes seropositivos con el fin de inducir respuestas inmunes específicas.

En resumen en el momento actual no existe ningún prototipo de vacuna que haya demostrado eficacia en protección frente a la infección ni siquiera en modelos animales y ninguna vacuna terapéutica ha demostrado una repercusión en parámetros clínicos o virológicos relevantes.

Recursos en Internet

<http://www.hvtn.org/>

<http://www.iavi.org/>

<http://aactg.s-3.com/ainfo.htm>

<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/hiv.htm>
<http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/vih-sida.htm>
<http://www.cdc.gov/spanish/vih/pubs/s-prevention.pdf>
<http://www.womenchildrenhiv.org/>
<http://aidsinfo.nih.gov>
<http://aidsinfo.nih.gov/vaccines/>
<http://www.niaid.nih.gov/publications/pdf/finalspbrochurevised.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/tema Mes/temaJulio2003.htm>

Papilomavirus

Ángel Gil De Miguel
José María Bayas Rodríguez

En los últimos tiempos y debido a los avances tecnológicos y científicos, las expectativas frente al desarrollo de nuevas vacunas han ido tomando cuerpo, fijándose como objetivo enfermedades transmisibles tales como el síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), la malaria o la tuberculosis. Esta situación ha permitido no solo el desarrollo de nuevas vacunas potencialmente más eficaces y seguras, sino que también su coste de producción sea el menor posible.

En el caso concreto que nos ocupa al inicio de los años 80 se comenzó la investigación para encontrar una vacuna frente al papilomavirus (HPV), en este sentido Zur Hausen's considero que el HPV-16 era el candidato idóneo para dicha vacuna y así prevenir en la medida de lo posible las neoplasias de cérvix preinvasivas e invasivas. (1). Posteriormente ya en los años 90, Koutsky et al. obtuvieron una vacuna de partículas virales que obtuvo una eficacia notable y por consiguiente podía prevenir el cáncer de cervix. En la actualidad son muchos los estudios que se están llevando a cabo para encontrar mediante ingeniería genética vacunas frente al HPV.

Una de las dificultades añadidas para la búsqueda de una vacuna frente al HPV es el hecho de que el conocimiento de los mecanismos inmunitarios de defensa del huésped frente al HPV es limitado y no se han determinado las correlaciones inmunitarias de la protección contra la infección y la resolución de la enfermedad. Por otra parte, el genoma del HPV tiene diferentes regiones para la codificación de las proteínas necesarias para la replicación y mantenimiento del virus, otra para la regulación, replicación y transcripción del virus, y otra denominada región tardía que contiene los genes L1, L2 y L3 y codifica las proteínas que componen la cápside (L1 la proteína principal y L2 una proteína secundaria). Pues bien se ha observado que son precisamente las proteínas capsulares L1 y L2 las que desarrollan estructuras que interactúan con moléculas de la superficie celular, facilitando así que el DNA del virus entre en la célula. Este hecho produce una expresión de los genes transformantes que estimulan la proliferación celular. Además hay otras proteínas como la E6 del HPV-16, la proteína E7 que inhibe a otra proteína supresora de tumores, la Rb o re-

tinoblastoma y la p107, que inhiben sus funciones, y la proteína E5, que podría activar la proliferación celular. Todas ellas juegan un papel importante a la hora de buscar una vacuna eficaz contra el HPV. Se diferencian 2 tipos de vacunas unas orientadas hacia la prevención primaria o preexposición que inhibirían la infección persistente y otras orientadas hacia la prevención secundaria que evitarían la reinfección por el HPV y que eliminarían la infección establecida por cualquier tipo de lesión.

En el caso de las vacunas como tal u orientadas hacia la prevención primaria buscamos como es lógico prevenir la infección por HPV. Estas vacunas se han obtenido mediante ingeniería genética y en su composición llevan las proteínas de la cápside (L1 y L2), partículas sin DNA viral en su interior y, por tanto, no infecciosas, pero con capacidad inmunogénica lo que permite que se estimule la creación de anticuerpos.

Todas estas vacunas están en fase de investigación clínica y tardarán aún unos años para estar en el mercado sin embargo sus resultados son más que alentadores lo que hace pensar que vamos por el camino adecuado en la búsqueda de la vacuna eficaz, ya que en todos los casos han mostrado tanto una eficacia adecuada como una seguridad excelente. En esta investigación están participando tanto el US National Cancer Institute con una vacuna monovalente HPV-16 VLP producida en células de insectos mediante la tecnología de baculovirus recombinante; GlaxoSmithKline con una vacuna bivalente HPV-16/18 VLP, también mediante tecnología de baculovirus. Y MSD con una vacuna tetravalente HPV-6/11/16/18 VLP, usando levaduras recombinantes. Algunos de estos resultados se expresan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Vacunas preventivas contra el HPV

Estudio	Fase	Sujetos estudio	Vacuna	Inmunogenicidad	Seguridad
Emeny et al. J Virology 2002; 76: 7832-7842	I	55 mujeres de 18 a 25 años	HPV-11 L1 VLP	Importante respuesta proliferativa de LT (Th1 y Th2). Ac específicos en 100% vacunadas.	
Evans et al. J Infect Diseases 2001; 183: 1485-1493	I	65 hombres y mujeres, 18-45 años	HPV-11 L1 VLP baculovir.	Induce altos niveles Ac LT y LB a 12, 24 y 48 sem.	Buena
Brown et al. J Infect Disease 2001; 184: 1183-1186	I	104 mujeres, 18-25 años	HPV-11 VLP levaduras	Alto % vacunadas con Ac. Efecto dosis-resp.	
Koutsky et al. N Engl J Med 2002; 347: 1645-51	III	2392 mujeres 16-23 años	HPV-16 L1 VLP		Buena

Con relación a las vacunas orientadas hacia la prevención 2.^a o también denominadas terapéuticas su objetivo es el de inducir mecanismos inmunológicos capaces de reconocer y eliminar dichas células infectadas y evitar la recurrencia de las lesiones.

En este caso las proteínas que contienen son la E6 y E7, y están diseñadas para inducir fundamentalmente la inmunidad celular. Estas investigaciones también están en fase de investigación clínica pero aún más preliminar que en el caso anterior, es decir algunos de ellos no han finalizado la fase I todavía, aunque los datos de eficacia y seguridad son esperanzadores. Los resultados más relevantes de estos trabajos se reflejan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Vacunas terapéuticas contra el HPV

Estudio	Tipo de vacuna	Muestra	Resultados
Van Driel WJ et al, 1999	HPV-16 E7 péptidos	19 mujeres Ca cervical avanzado HLA -A 0201+	No relación efectos clínicos con dosis de vacuna Vacuna aplicable a este tipo de pacientes
Mudersprach L et al, 2000	HPV-16 E7 péptidos	18 mujeres CIN/VIN II - III	Mejoría clínica de lesiones en el 50% de las pacientes Posibilidad de vacunación a pacientes con lesiones en estadio avanzado
Frazer I et al, 2001	HPV-16 E6 E7 Combinada Proteína de fusión	31 mujeres CIN I-III	Producción de Ac específicos Producción IFN Disminución carga viral media
Adams M et al, 2002	TA-HPVHPV-16 E6/E7 DNA recombinante vaccinia virus Células dendríticas	56 mujeres CIN III y Ca Cerv avanzado	Produce Ac específicos E6/E7 Escasa respuesta células T específicas
Jong A et al, 2002	TA-CINHPV-16 L2 E6 E7 proteica	30 varones 10 mujeres sanos	Producción Ac específicos Producción células T específicas E6/E7 Producción IFN gamma

Bibliografía

- BOSCH FX, MANOS M, FIANDER A, NIMAKO M, MAN S, WILKINSON GW, et al. «Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer. A worldwide perspective». J Natl Cancer Inst, 1995; 87: 796-802.
- BROWN DR, SCHROEDER JM, BRYAN JT, STOLER MH, FIFE KH. «Detection of Multiple Human Papillomavirus Types in Condylomata Acumata Lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients». Journal of Clinical Microbiology, 1999; 37: 3316-3322

- FRANCO EL, DUARTE-FANCO E, FERENCZY A. «Cervical cancer: epidemiology, prevention ante role of human papillomavirus infection». CMAJ 2001; 164: 1017-1025.
- FRAZER IH. «Immunology of papillomavirus infection». Curr Opin Immunol 1996; 8: 484-491.
- GONZÁLEZ -MERLO J. «Aspectos controvertidos y actuales del cáncer genital femenino: necesidad de la subespecialización». Toko-Ginecología práctica. 2002; 61: 152-169.
- HARRISON. Principios de Medicina 15.^a Ed, vol Enfermedades Infecciosas, 7.^a parte, sección 12. Ed McGraw Hill interamericana, 2001.
- KAHN JA, ROSENTHAL SL, HAMANN T, BERNSTEIN DI. «Attitudes about humannan papillomavirus vaccine in young women». Int J STD AIDS. 2003; 14: 300-306.
- KOUTSKY LA, AULT KA, WHEELER CM, BROWN DR, BARR E, ALVAREZ FB, CHIACCHIERINI LM, JANSEN KU; «Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine». N Engl J Med. 2002; 347:1645-1651
- KULASINGAM SL, MYERS E. «Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs». JAMA 2003; 290: 781-789
- SANDERS GD, TAIRA AV. «Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus». Emerg Infect Dis 2003; 9: 37-48
- STANLEY MA. «Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection (Review)». Expert Rev Vaccines 2003; 2: 381-389
- World Health Organization. 2002-2003 Plan of work. Addressing Reproductive Trac Infections and Sexually Transmitted Infections.

Recursos en Internet

- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/temaMes/temaMay2003.htm>
- http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/hpv1.pdf
- http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/hpv2.pdf
- <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdhpv.htm>
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Link&db=PubMed&db-From=PubMed&from_uid=12444178
- http://pubs.ama-assn.org/cgi/collection/papillomavirus_human
- <http://www.ipvsoc.org/>

Paludismo

Jesús Ruiz Contreras

Microorganismo causal

El agente causal del paludismo o malaria es el *Plasmodium spp.* Hay cuatro especies que producen enfermedad en humanos: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*. El más importante es *P. falciparum* que causa la mayoría de los casos y las formas más graves de la enfermedad. El parásito tiene un ciclo vital en el que el hombre u otros vertebrados son huéspedes intermedios.

Epidemiología

El paludismo es un problema sanitario y económico primordial en las áreas tropicales de todo el mundo (**Figura 1**), donde causa una mortalidad y morbilidad muy elevadas, sobre todo en niños y mujeres embarazadas. Cada año, ocurren entre 300 y 500 millones de casos de paludismo, que dan lugar a un millón de muertes (hasta 3 millones, si se consideran las muertes por enfermedades relacionadas con el paludismo), un elevado número de complicaciones asociadas y una gran carga de dolor y sufrimiento.

La mayoría de los fallecimientos por paludismo afectan a niños menores de 5 años del África sub-sahariana. Aproximadamente mueren 3.000 niños cada día y se ha estimado que el 25% de la mortalidad infantil por cualquier causa, en niños de 0-4 años, se debe a esta enfermedad. Desde los 4 meses de edad, son susceptibles a la enfermedad y pueden sufrir varios episodios al año. De los más de 500.000 niños africanos que padecen malaria cerebral cada año, 10-20% muere y aproximadamente el 5-20% de los que sobreviven queda con secuelas neurológicas permanentes.

Las mujeres embarazadas constituyen el principal grupo de riesgo del paludismo en adultos, especialmente en la infección producida por *Plasmodium falciparum*. La infección durante la gestación aumenta las tasas de anemia, abortos, partos prematu-

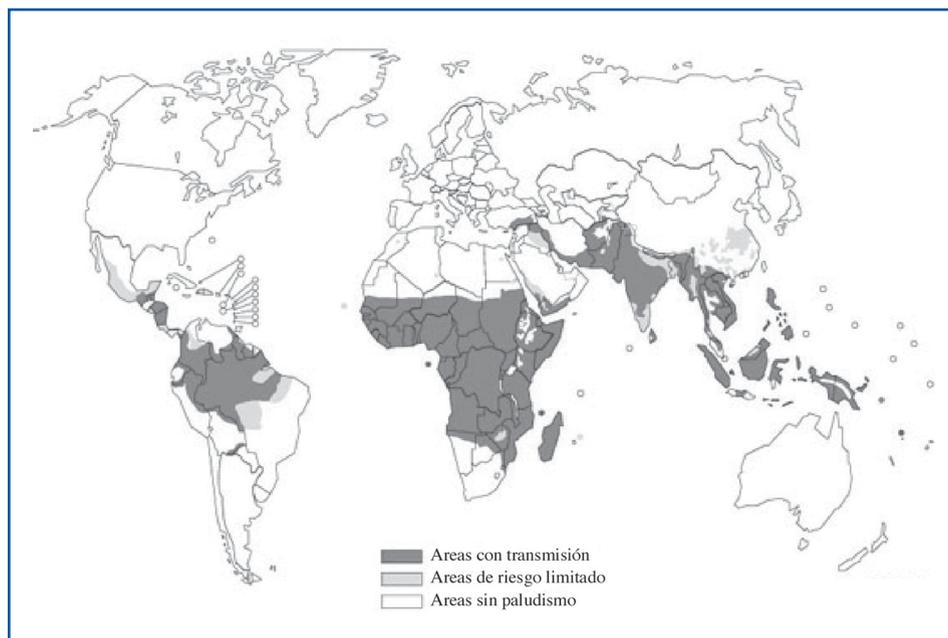


Figura 1. Distribución mundial del paludismo, 2002

ros, retraso del crecimiento intrauterino y recién nacidos de bajo peso —lo que, a su vez, es el principal factor de riesgo de muerte en el primer mes de vida. Se ha estimado que el paludismo causa entre el 8% y el 14% de todos los recién nacidos de bajo peso y entre el 3 y el 8% de todas las muertes de lactantes en las áreas africanas endémicas de esta enfermedad.

Adicionalmente, el paludismo tiene un impacto sanitario negativo por su relación, como causa directa o indirecta, con otras enfermedades como malnutrición, hiperesplenismo crónico, daño renal crónico, linfoma de Burkitt e inmunodepresión, que, a su vez, predispone a otras enfermedades y puede condicionar una menor respuesta a vacunas. Por otra parte, el paludismo es un factor que contribuye a la transmisión del HIV por la necesidad de transfusiones.

Desde el punto de vista económico, se ha considerado que el paludismo es una enfermedad de la pobreza y una causa de pobreza, que retrasa el progreso de algunas naciones africanas por los costes sanitarios directos y los costes indirectos de las pérdidas de productividad laboral. En algunos países con tasas muy altas de la infección, el gasto debido a la misma supone hasta el 40% del gasto sanitario público, el 30%-50% de los ingresos y hasta el 50% de las visitas médicas ambulatorias. Además, como ha señalado la OMS, la simple presencia de paludismo en un país obstaculiza la prosperidad individual y nacional, debido a su influencia sobre las decisio-

nes económicas y sociales. El riesgo de contraer la enfermedad dificulta las inversiones externas e impide el desarrollo de la industria turística.

Aunque en el último siglo se eliminó el paludismo de muchos países, en la actualidad se está produciendo un incremento del número de casos. Se estima que sin estrategias de intervención efectivas, el número de casos se doblará en los próximos 20 años. Esto ha sido atribuido a varias causas: movimientos de la población en las áreas endémicas; cambios en las prácticas de la agricultura (construcción de estanques y sistemas de irrigación); deforestación; y debilitamiento de los sistemas de salud.

Las personas y otros vertebrados adquieren la enfermedad cuando son picados por el mosquito *Anopheles* (Figura 2) (en África el más importante es *Anopheles gambiae*), iniciándose el ciclo parasitario. Mediante la picadura, los esporozoitos son introducidos en el tejido subcutáneo y, menos frecuentemente, en el torrente circulatorio. En unos minutos pasan al hígado y, en el hepatocito, comienzan a multiplicarse mediante esquizogonia (esquizontes hepáticos). En unos 5-15 días, dependiendo de la especie de *Plasmodium*, los esquizontes hepáticos evolucionan hasta contener miles de merozoitos que son vertidos en la sangre a través de los sinusoides hepáticos. En el caso de *P. vivax* y *P. ovale*, algunos esporozoitos se diferencian en hipnozoitos y permanecen en estado latente durante mucho tiempo, dando lugar a reactivaciones. Los merozoitos invaden los hematíes y pasan por los estadios de anillo y, posteriormente, trofozoito, que madura y se divide generando un esquizonte que, en 42-72 horas, da lugar a 20-30 merozoitos que se liberan al torrente sanguíneo donde invadirán otros hematíes, cerrando el ciclo asexual. Algunos merozoitos, una vez que invaden el eritrocito, evolucionan a formas sexuales —los gametocitos masculinos y femeninos. Si un mosquito hembra anófeles ingiere gametocitos al picar y alimentarse, éstos maduran y



Figura 2. Hembra de mosquito *Anopheles*

se convierten en gametos en el tracto alimentario del mosquito, y tiene lugar la fertilización con formación de cigotos. El cigoto evoluciona a oocioneto, que penetra en la pared del intestino del insecto entre el epitelio y la lámina propia, formando un ooquiste. El ooquiste se divide por esporogonia dando lugar a miles de esporozoitos que emigran a las glándulas salivales del mosquito, desde donde son inoculados al hombre mediante la picadura, cerrándose el ciclo.

Manifestaciones clínicas

El paludismo es más sintomático y grave en personas no inmunes (niños de áreas endémicas menores de 5 años, personas que no han sido residentes de áreas endémicas durante el último año, y viajeros o visitantes de áreas endémicas) y cuando es producida por *P. falciparum*.

La manifestación clínica fundamental es el paroxismo febril, que ocurre cada 72 horas para *P. malariae* y cada 44-48 horas para el resto de las especies. Sin embargo, estos paroxismos son raros en las personas no inmunes, sobre todo niños, que, por el contrario, presentan fiebre errática y progresiva, acompañada de un deterioro rápido del estado general e incluso un desenlace fatal. Juntamente con la fiebre hay síntomas inespecíficos como cefalea, malestar general, artralgias y mialgias. No son raros los síntomas abdominales como dolor, vómitos y diarrea.

La mortalidad del paludismo se produce casi exclusivamente en las infecciones por *P. falciparum*, debido sobre todo a la malaria cerebral, que se manifiesta por confusión, delirio, meningismo, convulsiones generalizadas, disfunción de neuronas motoras y coma. Hasta un 40% de los niños con paludismo cerebral e hipoglucemia padecen secuelas graves. En la actualidad se piensa que el pronóstico de la enfermedad lo marca más que el paludismo cerebral la acidosis metabólica, que está directamente relacionada con la supervivencia. De hecho, hay datos que sugieren que el paludismo cerebral no es más que una consecuencia de los trastornos metabólicos de la infección por *P. falciparum*, entre los que se cuentan la acidosis metabólica, la hiperlactacidemia, la hipoglucemia, la hipovolemia y otros.

Otras complicaciones que aparecen en las infecciones por *P. falciparum* son: compromiso respiratorio, afectación renal (necrosis tubular), síndrome nefrótico, hipotensión, hipovolemia, hipoglucemia, acidosis metabólica y shock.

La anemia es una consecuencia de la hiperparasitemia y la hemólisis secundaria, pero otros factores como el hiperesplenismo y la diseritropoyesis también contribuyen a la misma.

Vacunas contra el paludismo

La elaboración de una vacuna efectiva frente al paludismo plantea varios problemas. Por una parte, el paludismo es una enfermedad crónica, en las que *Plasmodium*

sp es capaz de evadir la respuesta inmune durante años, mientras que la mayoría de las vacunas actuales están dirigidas frente a enfermedades agudas, que se padecen una sola vez, y que, una vez padecidas, proporcionan inmunidad durante muchos años e incluso durante toda la vida. Además, son posibles infecciones múltiples de malaria, por diferentes cepas o diferentes especies del parásito, lo que apunta a que la protección frente a una de ellas pueda no servir para otras.

Hasta ahora, ha sido difícil identificar qué respuesta inmune predice la protección frente a la infección o frente a la enfermedad y, por ende, qué antígenos son los mejores candidatos. La respuesta humoral es necesaria, pero no suficiente, para impedir la entrada de los esporozoitos en el hígado; sin embargo, dado que los esporozoitos permanecen sólo unos minutos en sangre, es necesario mantener altos los títulos de anticuerpos, ya que no es esperable un efecto «booster» o de refuerzo por el propio parásito. En la fase hepática, la inmunidad es mediada, sobre todo, por mecanismos celulares como las células T CD8⁺ mediante la producción de interferón γ y citotoxicidad, las CD4⁺ y las células NK. Otro obstáculo añadido para la consecución de vacunas es que los parásitos expresan diferentes antígenos en los distintos estadios de su ciclo vital. Por todo ello, la elección del antígeno resulta complicada en extremo, máxime teniendo en cuenta que *P. falciparum* tiene entre 5.000 y 6.000 proteínas. Por último, la existencia de las cuatro especies del parásito añade complejidad al tema y se estima difícil obtener una vacuna que proteja frente a todas ellas.

Con todo, hay varios hechos que sugieren que es factible una vacuna efectiva frente al paludismo. Primero, las personas que viven en zonas endémicas desarrollan progresivamente una resistencia o inmunidad natural adquirida (INA) que les protege frente a la enfermedad clínica a pesar de tener parasitemia activa; esta INA depende, al menos en parte, de anticuerpos frente a antígenos del parásito en fase hemática, como lo demuestra la protección de niños susceptibles mediante la transferencia pasiva de inmunoglobulinas obtenidas de personas inmunes. Sin embargo, esta inmunidad natural aparece gradualmente tras infecciones repetidas, y es posible que su desarrollo necesite no menos de 10 años de exposición continuada. Además, se pierde si el efecto refuerzo de estas exposiciones desaparece.

Segundo, algunos experimentos han demostrado que los esporozoitos irradiados inducen respuestas inmunes protectoras parciales o totales en primates y personas.

Tercero, hay ensayos con vacunas recombinantes anti-esporozoito (basadas en la proteína principal de la superficie de los esporozoitos) o con vacunas elaboradas con la proteína de superficie (MSP1) del merozoito de *P. falciparum*, que han demostrado la inducción de protección en modelos animales y humanos, aunque es poco potente y de corta duración.

En la actualidad se están desarrollando vacunas específicas de especie frente a *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*, los dos parásitos que causan la mayoría de los casos de paludismo.

Un punto importante en la estrategia de elaboración de las vacunas frente al paludismo se basa en la identificación de los antígenos que inducen respuestas inmunes protectoras y que son accesibles al sistema inmune. Para lograr una respuesta inmune amplia y potente es útil combinar varios antígenos de la misma o diferentes fases del parásito. No menos importante es lograr la respuesta inmune adecuada frente a los diferentes estadios de la enfermedad. Por ejemplo, para eliminar los parásitos de la fase intrahepática son importantes las respuestas CD8⁺ citotóxicas y CD4⁺ tipo Th1 específicas. Por último, la utilización de diferentes formas de presentación antigénica o de adyuvantes para potenciar o generar respuestas inmunes adecuadas puede ser otro punto importante para lograr una vacuna efectiva.

En general, se están desarrollando tres tipos de vacunas, utilizando proteínas del parásito obtenidas por técnicas de recombinación genética (Tabla 1): a) vacunas pre-eritrocíticas; b) vacunas anti-enfermedad, compuestas de antígenos parasitarios de las fases intra-eritrocitaria y merozoíto sanguíneo; y, c) vacunas anti-transmisión, elaboradas con antígenos del parásito en su fase sexuada, llamadas también «vacunas altruistas» porque más que buscar la protección del receptor están destinadas a bloquear la transmisión a otras personas.

Tabla 1. Antígenos candidatos para la vacuna del paludismo

Grupos	Antígeno vacunal (tipo)	Diana
GlaxoSmithKline (Walter Reed Army Institute of Research, MRC Gambia)	RTS,S/AS02 (proteína)	Esporozoíto
Universidad de Oxford (MRC Gambia, GlaxoSmithKline, Walter Reed Army Institute of Research)	DNA ME-TRAP, MVA ME-TRAP, FP9 ME-TRAP, MVA-CS, FP9-CS (DNA y viral recombinante)	Fase hepática
Walter Reed Army Institute of Research	MSP-1, AMA-1 (proteína)	Fase sanguínea
US Navy	Vacunas DNA con varios antígenos	Fase hepática Fase sanguínea
Iniciativa Europea para la Vacuna de Malaria	GLURP, MSP-3, LSA-3 (péptidos y proteínas)	Fase hepática Fase sanguínea
Universidad de Maryland	Péptidos CS sintéticos	Esporozoíto
Malaria Vaccines Section, National Institutes of Health, USA	Pfs25 y Pv25	Bloqueo de la transmisión
Papua New Guinea and Queensland Institutes of Medical Research	MPS-1, MSP-2, RESA (proteína)	Fase sanguínea

1. Vacunas pre-eritrocíticas

Están elaboradas con antígenos del parásito en el estado pre-eritrocítico (esporozoitos y fase intrahepática), y su objetivo es impedir la infección hepática por los esporozoitos o destruir los parásitos infectados dentro de los hepatocitos, evitando las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Su indicación fundamental sería para los viajeros susceptibles que no tienen inmunidad natural.

Vacunas frente a la fase de esporozoito. Los esporozoitos permanecen en la sangre unos pocos minutos antes de invadir el hepatocito, por lo que no constituyen una «buena diana» frente a la que dirigir la respuesta inmune. Por tanto, una buena vacuna debería ser capaz de inducir altos títulos de anticuerpos mantenidos durante largos periodos de tiempo.

Las vacunas frente a esta fase de la infección utilizan diversos antígenos (**Tabla 1**) bien como péptidos sintéticos, conjugados de péptidos con proteínas como toxoide tetánico, proteínas recombinantes de la malaria, virus recombinantes, y vacunas bacterianas o de DNA. La proteína del circumsporozoito (CSP), que es el constituyente principal de la membrana externa del esporozoito, comprende una parte central en la que se repiten varias veces secuencias de asparagina-alanina-asparagina-prolina (NANP) con dos dominios que la flanquean. La región NANP es el principal epítipo de las células B en la CSP. Aunque las CSP de los *diferentes Plasmodium* tienen una estructura similar, la secuencia de sus aminoácidos es bastante diferente. Los primeros estudios con esta proteína demostraron que generaba títulos altos de anticuerpos, pero escasa o nula protección en los estudios de campo. Además de inducir respuestas inmunes humorales estimula, también, respuestas celulares.

CS-102 más Montanida ISA 102. La CS-102 es segmento peptídico sintético de 102 aminoácidos de la región C-terminal de la CSP de *P. falciparum* (aminoácidos 282-383) que representa la porción más inmunógena de la misma. Esta secuencia de aminoácidos tiene epítipos que son reconocidos por las células B, CD4⁺ y CD8⁺. Un ensayo inicial en fase I, llevado a cabo en Suiza, ha demostrado que la vacuna es inmunógena y segura. Actualmente se están planeando ensayos en fase I/II en Europa.

RTS, S más AS02. Desarrollada por la firma GlaxoSmithKline, consiste en una proteína quimérica originada por la fusión de una porción de las secuencias repetidas de la porción C-terminal de la CPS y el AgHBs y expresada en una levadura, más el adyuvante AS02 (aceite en agua, lípido A y la saponina QS21). Induce altos títulos de IgG a las secuencias repetidas de la CPS, al antígeno anti-HBs y respuestas proliferativas a la RTS,S. Sin embargo, no se detectan células CD8⁺ citotóxicas frente a los péptidos de la CPS. En una prueba preliminar, realizada en adultos en Gambia, la vacuna logró unas tasas de protección del 71% frente a la infección por *Plasmodium falciparum*, a los dos meses. Sin embargo, la protección duró muy poco tiempo, ya que en las últimas 6 semanas del total de 15 semanas de seguimiento cayó hasta 0, con lo que la eficacia media fue del 34%.

En niños se han realizado ensayos en fase I que han demostrado que la reactogenicidad de la vacuna es aceptable y se van a iniciar ensayos para valorar la eficacia de campo.

Vacunas con antígenos expresados en el hígado (Liver-stage-antigens o LSA). Se han identificados varios de estos antígenos, algunos de los cuales son inmunógenos: LSA-1, LSA-2, LSA-3, SALSA y STARP. Los más estudiados son los LSA-1 y LSA-3. Estudios en humanos han mostrado que las respuestas específicas proliferativas, de citoquinas y de anticuerpos frente al LSA-1 son protectoras. Por esta razón, se están investigando actualmente varias vacunas con este antígeno. Las vacunas con LSA-3 se están ensayando en chimpancés.

Vacunas de plásmidos de DNA con diferentes antígenos de *P. falciparum*. Algunas de ellas llevan además un plásmido que codifica el GM-CSF en un intento de mejorar su inmunogenicidad, pero, en general no han demostrado ser eficaces.

Vacunas basadas en el llamado principio de priming/refuerzo. Consiste en una primovacunación con una vacuna de DNA seguida por un refuerzo con un virus recombinante que codifica el mismo antígeno. Con esta aproximación se logran respuestas CD8⁺ mucho más potentes. El vector viral que tiene más inmunogenicidad en este sistema es el virus modificado de la vacuna de Ankara (MVA).

Desde 1999, se están realizando pruebas clínicas con esta aproximación en la Universidad de Oxford. El antígeno utilizado es el llamado epitopo múltiple (ME) formado por varios epitopos de antígenos pre-eritrocitarios de *P. falciparum*, reconocidos por las células B y T, fundidos con la secuencia completa de la proteína de adhesión relacionada con la tromboespondina (TRAP). Esta proteína es esencial para la motilidad del esporozoito y para la invasión del eritrocito, y se han demostrado respuestas celulares T a varias regiones conservadas de esta proteína. Ambas vacunas, la DNA-ME-TRAP y la MVA-DNA-TRAP son muy seguras, y aunque la inmunogenicidad de cada una por separado es escasa, la combinación de ambas produce respuestas T potentes. Algunos datos preliminares sugieren que este régimen es eficaz en la protección contra cepas heterólogas de esporozoitos.

El mismo grupo de investigadores está investigando el virus de la vacuna de las aves (virus FP9) — un virus que no replica en humanos— como vector utilizado en el priming, en lugar de la vacuna DNA, lo que contribuye a una mayor inmunogenicidad.

2. Vacunas frente a la fase sanguínea

Las vacunas frente a esta fase de la enfermedad tienen por objeto prevenir la invasión de los hematíes o evitar las complicaciones como la malaria cerebral, la anemia grave, el fracaso renal y todas las manifestaciones del paludismo en el embarazo. Estas vacunas serían de poco valor en los viajeros que provienen de áreas libres de

malaria, pero serían muy importante para disminuir la mortalidad y complicaciones de la enfermedad en áreas endémicas, sobre todo en niños y embarazadas.

Vacunas frente a antígenos de las formas asexuadas del parásito. Junto con el esporozoito, el merozoito es el único estado en que el parásito del paludismo es extracelular, lo que le conforma como una diana para los anticuerpos específicos. Además, a diferencia del esporozoito, cuya estancia en sangre es muy breve, se producen, en el curso del paludismo, varios ciclos de liberación del merozoito desde los hematíes infectados. Así, en una vacuna elaborada con antígenos de esta fase del parásito cada nueva liberación desde el hematí supondría un efecto de refuerzo e incremento del título de anticuerpos. Se han identificado hasta 8 proteínas de superficie del merozoito (MSP-1). Las más estudiadas han sido la MSP-1, la MSP-3 y la MSP-4. Los anticuerpos frente a la región C-terminal de la MSP-1 inhiben la entrada del parásito en el hematí y protegen frente a la parasitemia intensa y frente a la enfermedad clínica. Una ventaja de la MSP-1 es la ausencia de polimorfismo. La mayoría de las vacunas que han utilizado esta proteína y que han mostrado inmunogenicidad han utilizado el adyuvante de Freund, un compuesto que no se puede utilizar en humanos.

Un ensayo en fase I con una proteína recombinante de la porción C-terminal de la MSP-1 fusionada con epitopos procedentes del toxoide tetánico reconocidos por la célula T indujo seroconversión en 9 de 16 voluntarios, pero presentó problemas de hipersensibilidad después de la tercera dosis.

Una vacuna con la MSP-3 formulada con el adyuvante AS02 es capaz de inducir protección en monos *Saimiri*

Más del 94% de las personas que viven en áreas de alta endemicidad en Vietnam tiene anticuerpos frente a la MSP-4, y una MSP-4 obtenida mediante una bacteria recombinante induce una respuesta de anticuerpos significativa.

En Papua New Guinea se han llevado a cabo dos ensayos en fase I con vacuna a base de una mezcla de tres antígenos del merozoito; la inmunogenicidad ha sido modesta.

También se han propuesto como candidatos para vacunas algunos antígenos localizados en los organelos apicales del parásito: antígeno-1 de membrana apical (AMA-1) y las proteínas RAP-1 y RAP-2. Ambos antígenos son inmunógenos en monos e inducen una protección parcial.

Vacunas elaboradas con antígenos expresados en los eritrocitos infectados. Las complicaciones que ocurren, sobre todo, en la infección por *P. falciparum*, se deben, probablemente, a la citoadherencia de la PfEMP-1 (proteína -1 de la membrana del eritrocito) expresada en la superficie de los hematíes infectados. Esta proteína se une a las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) de las células endoteliales o a ciertos glicosaminoglicanos de la placenta. Se produce así un secuestro de células infectadas que causan disfunción orgánica por obstrucción microvascular y liberación

de citoquinas y mediadores locales como el óxido nítrico. Dentro del eritrocito, el parásito, al contrario de lo que sucede en la fase hepática, no es accesible a las células citotóxicas CD8⁺, toda vez que el hematíe no expresa HLA de clase I en su superficie. Sin embargo, aunque parezca paradójico, los parásitos intraeritrocitarios no están a salvo de los anticuerpos específicos ya que algunos de sus antígenos se expresan en la superficie eritrocitaria, lo que hace posible una destrucción por citotoxicidad dependiente de anticuerpos o lisis mediada por complemento; además, se piensa que los anticuerpos pueden penetrar en el hematíe a través del conducto parasitoforo.

La pfEMP fue clonada en 1995, pero su extraordinaria variación y su diversificación clonal han complicado su utilización en vacunas.

Se han identificado varias moléculas que podrían inducir anticuerpos frente al parásito intra-eritrocitario. Una de las de las más estudiadas es el antígeno de superficie del eritrocito en anillo (RESA). Este antígeno induce anticuerpos que inhiben el crecimiento del parásito «in vitro» y ha sido utilizado en ensayos en fase I de vacunas multicomponentes junto con la MSP-I y la MSP-2.

El antígeno denominado SERA o SERP es una proteína rica en serina que se expresa en los estados de trofozoito y esquizonte eritrocitario y se segrega en la vacuola del parasitoforo. Los anticuerpos anti-SERA inhiben la liberación de merozoitos desde los esquizontes maduros. Una porción del SERA, obtenida por recombinación en una levadura, más un adyuvante es capaz de producir una respuesta inmune potente, que protege a los monos *Aotus* frente a la exposición de *P. falciparum*.

Otras proteínas de interés que se localizan en la superficie del hematíe infectado son las proteínas de la membrana eritrocitaria (EMP), desde la 1 a la 3.

3. Vacunas frente al estado sexual

La inmunización con antígenos del parásito en el estado sexual induce anticuerpos que previenen la fertilización del mosquito y que pueden, por tanto, bloquear la transmisión de la enfermedad. Son las llamadas «vacunas altruistas» por beneficiar a otras personas diferentes al receptor, y podrían constituir un excelente método para controlar la malaria, junto con otras medidas.

Antígenos de los gametocitos. Los principales antígenos candidatos para estas vacunas son la Pfs25 y la Pfs28, ninguna de las cuales se expresa en el parásito cuando está en el hombre y, por tanto, no están sometidas a la presión inmune. Esto implica que estarán más conservados que los antígenos expresados durante los estadios humanos, pero también que la inmunidad de las personas vacunadas no será reforzada por la exposición natural. Por tanto, estas vacunas tendrán que ser capaces de inducir una inmunidad muy duradera para que sean eficaces. Una proteína de fusión recombinante constituida por estos dos antígenos, conocida como TBV25-28 está siendo investigada, y se ha visto que es inmunógena e induce anti-

cuerpos bloqueantes de la transmisión cuando se administra con aluminio y QS-21 como adyuvante.

Los antígenos Pfs230 y Pfs48/45 de los gametocitos han sido identificados y los anticuerpos frente a ellos previenen la transmisión en modelos «*ex vivo*».

Antígenos del cigoto y del oocineto. Estos antígenos no están presentes en ninguna de las formas parasitarias del hombre y, por tanto, no puede esperarse un fenómeno booster después de la infección natural. Los mejor identificados han sido las proteínas p25 y p28. Ambas proteínas intervienen en la maduración del oocineto y en la formación del ooquiste y aunque la supervivencia de los parásitos que carecen de una de ellas no se compromete seriamente, la falta de ambas da lugar a una pérdida de viabilidad. En la actualidad se van a comenzar ensayos en fase I.

4. Vacunas multicomponentes (aproximación multifase)

Son vacunas que contienen antígenos de los diferentes estadios del parásito para inducir diversos mecanismos de protección. Esta aproximación se ha desarrollado notablemente con el advenimiento de las vacunas DNA.

Vacuna SPf66. Esta vacuna, desarrollada por el médico colombiano Patarroyo, es un polímero sintético, adsorbido con aluminio, que combina porciones de tres antígenos de la fase sanguínea unidos unos a otros por el péptido NANP de la CSP. A pesar de que en las primeras pruebas realizadas en Colombia la vacuna mostró una efectividad del 40% y pareció retrasar el tiempo de aparición del primer episodio de malaria en los niños vacunados, un meta-análisis de 9.800 voluntarios ha demostrado que no es eficaz en África pero que produce una modesta reducción de ataques de malaria en Sudamérica.

Vacuna MAP o de múltiples péptidos antigénicos. Es una construcción que contiene varios epitopos de las células B y T. Combinada con aluminio como adyuvante, ha mostrado una escasa inmunogenicidad, pero su uso con el inmunoestimulante QS-21 la ha mejorado.

Vacuna NYVAC-Pf7. Está formada por 9 genes de antígenos de *P. falciparum* expresados en el virus de la vacuna. Los genes corresponden a antígenos que se expresan durante la fase de esporozoíto (CSP y TRAP), estadio hepático (LSA-1), estadio sanguíneo (MSP-1, SERP, AMA-1) y fase sexual (Pf825). En un ensayo fase I/II, solamente 1 de 35 voluntarios vacunados desarrolló protección.

Vacuna CDC/NIIMALVAC-1. Es una proteína de 41kDa que contiene 21 epitopos, reconocidos por las células B y T, de los estados pre-eritrocítico, eritrocíticos y sexuales. El conjunto de epitopos ha sido expresado en células de insecto usando un sistema de baculovirus. Un estudio realizado en ratones ha demostrado que esta proteína recombinante induce títulos altos de anticuerpos, proliferación linfocitaria y producción de interferón g.

Vacuna FALVAC-2. Contiene MSP₋₁₉, Pfs25, región II de EBA-175 así como 30 epitopos reconocidos por las células B y 25 epitopos reconocidos por las células T procedentes de 13 antígenos de diferentes estadios del parásito.

Una vacuna constituida por tres antígenos de la fase asexuada sanguínea. El fragmento 190 L de la MSP1, una forma del antígeno MSP2 polimórfico y una porción del antígeno de superficie (RESA) de las formas en anillo intra-eritrocitarias ha sido ensayada en niños de 5-9 años en Papua New Guinea y produce una reducción del 60% de la densidad de parásitos en sangre, al menos durante 4 meses, lo que según los expertos, puede contribuir a disminuir la gravedad y mortalidad de la enfermedad en niños. Sin embargo, no hubo diferencias en el número de episodios clínicos entre vacunados y no vacunados.

5. Otras aproximaciones al desarrollo de vacunas frente al paludismo

Vacunas de DNA. Las vacunas con plásmidos de DNA que codifican varios antígenos de paludismo se están ensayando, sobre todo, en animales y se ha demostrado que generan respuestas citotóxicas específicas, anticuerpos y protección frente a la infección. En humanos y monos rhesus también inducen respuestas citotóxicas específicas que pueden ser muy efectivas frente a la fase intrahepática del parásito, pero las respuestas humorales son, probablemente, insuficientes para neutralizar los esporozoítos circulantes o los parásitos de la fase sanguínea. Para aumentar la inmunogenicidad de las vacunas basadas en el DNA se han utilizados algunos métodos, actualmente en fase de ensayo, como la coestimulación con plásmidos que codifican citoquinas u otras moléculas estimulantes; adsorción de plásmidos en micropartículas; e introducción de secuencias que codifican la fracción Fc de las inmunoglobulinas para aumentar la captación de los antígenos por las células dendríticas.

Los genes de interés pueden ser tratados de forma que la proteína que codifican se exprese unida a la membrana celular o bien secretada al espacio extracelular. En el primer caso, la proteína inducirá respuestas T CD8⁺ citotóxicas (necesarias en la fase hepática), mientras que en el segundo dará lugar a respuestas CD4⁺ y humorales (importantes en la fase sanguínea). Además, el tipo de respuesta puede ser modulada de varias formas. Por ejemplo, si un gen que codifica una citoquina es colocado en el mismo plásmido que el gen de interés, la citoquina se expresará y modulará la respuesta inmune.

En la actualidad se está trabajando en la elaboración de vacunas DNA con múltiples antígenos, utilizando el esquema priming/refuerzo descrito más arriba. En general utilizan una vacuna de DNA para la primovacunación y una vacuna de vectores virales (virus canarypox, virus de la vacuna de Ankara o MVA) para el refuerzo, o bien se utilizan los vectores virales tanto en primovacunación como en refuerzo. En general, estas vacunas han sido muy inmunogénicas en chimpancés e inducen respuestas citotóxicas específicas y células T productoras de interferón γ .

Genómica y microarrays (vacunología inversa)

La secuenciación del genoma de *P. falciparum* y la técnica de microarrays permitirá conocer todos los genes y los antígenos que el parásito expresa en cada una de las fases, aunque eso no evitará el averiguar la inmunogenicidad y función de cada uno de ellos.

Bibliografía

- CALVALHO LJM, DANIEL-RIBEIRO CT, GOTO H. «Malaria vaccine: candidate antigens, mechanisms, constraints and prospects». *Scand J Immunol* 2002; 56: 327-343.
- GRAVES P, GELBRAND H. «Vaccines for preventing malaria». *Cochrane Review, The Cochrane Library*, issue no. 3 (Update Software, Oxford, 2001).
- GREENWOOD B, MUTABINGWA T. «Malaria in 2002». *Nature* 2002; 415: 670-672.
- MILLER LH, BARUCH DI, MARSH K, DOUMBO OK. «The pathogenic basis of malaria». *Nature* 2002; 415: 673-679.
- MOORE SA, SURGEY EGE, CADWGAN M. «Malaria vaccines: where are we and where are we going?». *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 737-743.
- MOORTHY V, GOOD M, HILL A. «Malaria vaccine development». *Lancet* 2004; 363: 150-156.
- PERLMAN P, BJÖRKMAN A. «Malaria research: host-parasite interactions and new developments in chemotherapy, immunology and vaccinology». *Cur Op Infect Dis* 2000; 13: 431-433.
- RICHIE TL, SAUL A. «Progress and challenges for malaria vaccines». *Nature* 2002; 415: 694-702.
- SACHS J, MALANEY AP. «The economic and social burden of malaria». *Nature* 2002; 415: 680-685.
- WALGATE R. Quest for malaria vaccine revs up, but much work remains. *Bull WHO* 2001; 79: 1002-1004.

Recursos en Internet

- http://www.who.int/ith/chapter07_01.html
- <http://www.who.int/inf-fs/en/fact094.html>
- <http://www.who.int/health-topics/malaria.htm>
- http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenu/sub_malaria.htm
- <ftp://ftp.cdc.gov/pub/EID/vol3no3/adobe/roberts.pdf>
- <http://www.malariavaccine.org/>
- http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/malaria_current_052003.pdf
- <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/tbv.pdf>
- http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/malaria_vaccine.pdf
- <http://www.wehi.edu.au/MalDB-www/who.html>
- <http://skonops.imbb.forth.gr/AnoBase/>
- <http://www.malaria.org/>
- <http://www.wehi.edu.au/MalDB-www/intro.html>

Preguntas

¿Hay alguna relación entre edad y gravedad del paludismo?

La mayoría de las muertes por paludismo se producen en niños menores de 5 años, y se deben fundamentalmente a la forma clínica cerebral. Entre un 10 y un 20% de los niños con esta forma de la enfermedad mueren, y entre un 5 y un 20% de los supervivientes tienen secuelas neurológicas graves.

¿Cuáles son los obstáculos en el desarrollo de las vacunas frente a *P. falciparum*?

Uno de los problemas más importantes para el desarrollo de vacunas efectivas frente al paludismo es que no se conocen, entre las 5.000 y 6.000 proteínas que tiene el parásito, cuáles son las que inducen respuestas inmunes protectoras más potentes. Además el parásito expresa diferentes antígenos dependiendo del estadio de su ciclo vital, y se necesitan respuestas diferentes para cada fase (por ejemplo, humoral en la fase de esporozoito y celular TH1 en la fase hepática). Es probable que para que una vacuna sea efectiva frente al paludismo se necesite que contenga varios antígenos capaces de desarrollar una respuesta humoral amplia.

¿Qué efectos beneficiosos podrían tener las vacunas compuestas de antígenos parasitarios de las fases intra-eritrocitaria y merozoíto sanguíneo del *P. falciparum*?

Este tipo de vacunas no sería útil para prevenir la enfermedad en personas que viajan a zonas endémicas, pero evitaría las complicaciones (paludismo cerebral, anemia grave, fracaso renal, etcétera) de la enfermedad, en las personas que viven en las zonas endémicas.

Rotavirus

Javier de Aristegui Fernández

Microorganismo causal

Perteneciente a la familia *Reoviridae*, el género *Rotavirus* esta constituido por virus de un tamaño de 70 nm y su nombre deriva de «rueda» ya que presenta una doble cubierta con proyecciones lo que le confiere un típico aspecto de llanta cuando se observa al microscopio electrónico. El rotavirus es un virus RNA de doble cadena cuyo genoma consta de 11 segmentos, seis de ellos codifican 6 proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7) y los cinco genes restantes codifican 5 proteínas no estructurales (funcionales) del virus (NSP1-NSP5). El virus contiene una cubierta (cápside) externa donde residen las proteínas estructurales VP4 y VP7 que son antígenos relevantes para la unión y la penetración del mismo en la célula intestinal y que dan lugar a la formación de anticuerpos neutralizantes necesarios para el desarrollo de la inmunidad específica protectora. La cubierta interna esta constituida por la proteína VP6 y engloba una región central denominada «core» en donde se dispone el material genético y contiene las restantes proteínas VP1, VP2, y VP3. (**Figura 1**)

Antigénicamente los rotavirus se clasifican en serogrupos, serosubgrupos y serotipos. La especificidad de grupo viene determinada principalmente por la proteína VP6, distinguiéndose en el momento actual siete serogrupos diferentes (A-G). Los serogrupos A, B y C infectan al hombre y a animales, mientras que los restantes serogrupos (D-G) lo hacen a animales exclusivamente (**Tabla 1**). Los rotavirus del grupo A son la causa más frecuente de diarrea en hombres y animales, así como de diarrea aguda grave en los niños menores de dos años de edad. Los rotavirus del grupo B se han asociado a brotes epidémicos de diarrea aguda ocurridos en niños y adultos del sudeste de Asia y los rotavirus del grupo C se han asociado con brotes esporádicos de diarrea en niños y adultos en China, India, Europa y EE.UU. En España recientemente se ha encontrado rotavirus serogrupo C en el 15% de las muestras de heces en niños con diarrea. En la actualidad, son los rotavirus del serogrupo A los que causan la gran mayoría de las infecciones en los niños, por lo que el desarrollo en la investigación de vacunas se ha dirigido hacia este serogrupo.

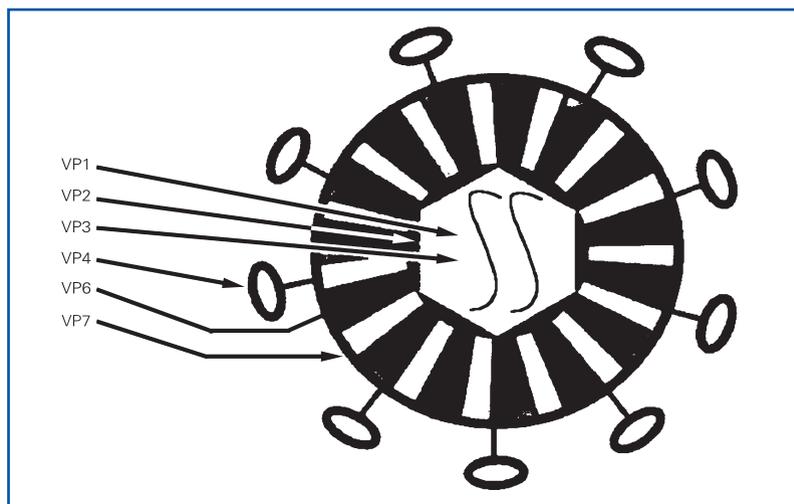


Figura 1: Representación esquemática del rotavirus

Las dos proteínas de la cubierta externa del virus, denominadas VP7 y VP4, son antígenos tipo específicos que generan en el huésped una respuesta inmune específica protectora y que permiten la clasificación de los rotavirus en distintos serotipos. Dentro del serogrupo A se distinguen para la proteína VP7 catorce serotipos diferentes (G1-G14) denominados serotipos G (por ser la VP7 una glicoproteína) y de los cuales diez afectan al hombre (serotipos 1-6, 8-10 y 12) aunque solamente los serotipos 1, 2, 3, y 4 tienen relevancia epidemiológica en la especie humana. La diferenciación antigénica de serotipos de la proteína VP4, denominados serotipos P (por ser sensibles a la proteasa), es mucho más complicada, existiendo al menos veinte serotipos diferentes de los cuales nueve afectan al hombre (serotipos P 1A, 2A, 1B, 3B, 3-5, y 8).

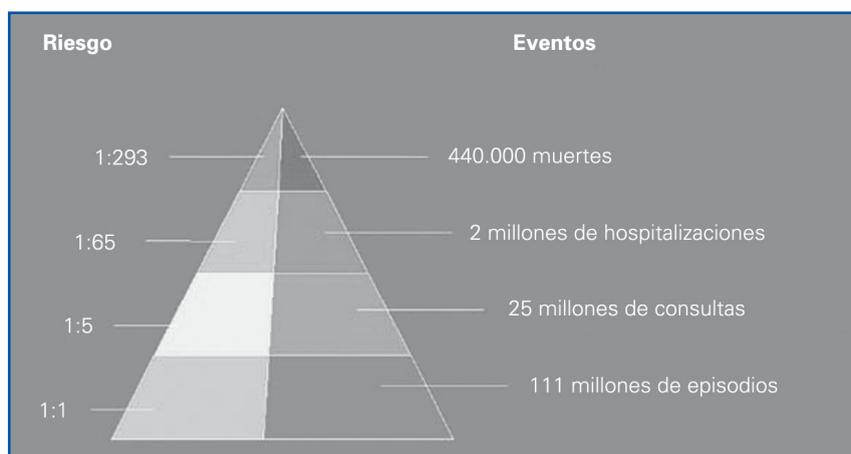
Tabla 1. Serogrupos de rotavirus y reservorios

Grupo	Reservorio
A	Hombre, primates, caballo, cerdo, perro, gato, conejo, ratón, vaca, pájaro
B	Hombre, cerdo, vaca, oveja, rata
C	Hombre, cerdo, hurón
D	Pollo
E	Cerdo
F	Pollo
G	Pollo

Tanto en la especie humana como animal son frecuentes las coinfecciones con diferentes cepas de rotavirus lo que permite la recombinación natural de genes de una cepa a otra, dando lugar a nuevas cepas denominadas recombinantes (resortantes) que codificarán los antígenos específicos que lleva de las cepas originales de las que procede. Este mecanismo de producción de nuevas cepas recombinantes ha sido ampliamente utilizado de forma artificial en los laboratorios con el fin de conseguir cepas vacunales eficaces.

Epidemiología

La infección por rotavirus es la causa más frecuente de diarrea grave en niños y lactantes a nivel mundial, siendo responsable del 35-50% de las hospitalizaciones por esta causa en los países desarrollados. En los países en vías de desarrollo el rotavirus destaca como la mayor causa de mortalidad de las diarreas agudas graves en menores de 2 años de edad (el 82% de las muertes ocasionadas por rotavirus se producen en países en vías de desarrollo). A nivel mundial el rotavirus causa anualmente aproximadamente 111 millones de episodios de gastroenteritis que solo requieren cuidados domiciliarios, 25 millones de consultas (1/ 5 casos), 2 millones de hospitalizaciones (1/65) y una media aproximada de 440.000 muertes en niños menores de 5 años de edad (1/293) (**Figura 2**). En España, durante el periodo 1989-1995, la tasa anual de hospitalización en niños menores de 5 años debido a gastroenteritis por rotavirus se estimó en 250 casos/100.000 niños. Según datos del Sistema de Información Microbiológica (SIM), los rotavirus constituyen el 90% de los virus aislados en las gastroenteritis agudas víricas, predominan en varones e inciden preferentemente por debajo de los 3 años de edad (**Figura 3**).



Fuente: Parashar UD et al. Emerg Infect Dis 2003; 9 (5)

Figura 2. Prevalencia mundial estimada de enfermedad por rotavirus

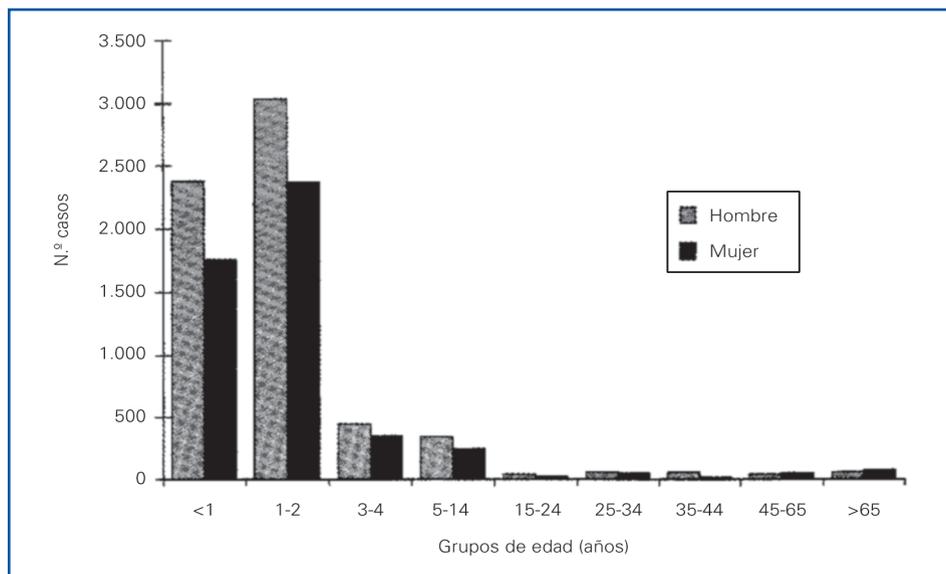


Figura 3. Infecciones por rotavirus en España, 1989-1999. Distribución por grupos de edad y sexo. (De García R, et al)

La distribución del rotavirus es universal, afectando al 90% de la población antes de los 3-4 años de edad. En los países de clima templado la distribución de la enfermedad es típicamente invernal, mientras que en los de clima tropical la infección carece de estacionalidad definida, distribuyéndose a lo largo de todo el año. La primera infección ocurre generalmente entre los tres meses y los dos años de edad, aunque en regiones en las que la exposición a los rotavirus es muy intensa la infección puede ocurrir más precozmente

La infección se transmite por vía fecal-oral y tras la replicación vírica en el intestino los virus se excretan en elevadas cantidades por las heces. En los tres primeros meses de la vida y debido a la protección inmune transferida pasivamente vía transplacentaria o por la leche materna, las infecciones asintomáticas son en general más frecuentes que las sintomáticas. Las reinfecciones por rotavirus son frecuentes en la infancia y lo habitual es padecer 2-3 episodios de infección en los primeros años de la vida. Los rotavirus son frecuentemente causa de infección nosocomial en los hospitales pediátricos y pueden ocasionar brotes epidémicos en guarderías y a nivel de la comunidad.

La distribución mundial de los serotipos de rotavirus es variable de una región a otra, incluso dentro de una misma región puede variar anualmente o incluso de una estación a otra. La mayor parte de las cepas de rotavirus aisladas en pacientes con gastroenteritis pertenecen al serogrupo A, serotipos G1, G2, G3 y G4.

Manifestaciones clínicas

Patogénicamente, tras la ingestión oral, los rotavirus se localizan a nivel duodenal y del yeyuno proximal donde se replican intracelularmente a nivel de las células del epitelio de las vellosidades lo que condiciona la destrucción de las mismas y la pérdida de la capacidad de la función absorbiva inicialmente y luego disminuyendo la producción de enzimas, lo que se traduce en una deficiente absorción de azúcares y grasas. Desde el punto de vista clínico, tras un período de incubación corto de 1-3 días, comienzan los vómitos y una diarrea copiosa y frecuente, con heces primero blandas y más tarde acuosas pero sin moco, sangre ni leucocitos. A los 5-10 días desaparece la diarrea que no tiene más complicaciones que la posible deshidratación y alteraciones iónicas. No existe tratamiento etiológico y las únicas medidas terapéuticas consisten en la reposición hidroelectrolítica del paciente. El control higiénico de las excretas y el lavado de manos del personal al cuidado de los enfermos constituyen las principales medidas de actuación en los brotes epidémicos.

Desarrollo de vacunas contra el rotavirus

Los aspectos inmunológicos relacionados con la protección contra la infección y el padecimiento de la enfermedad por rotavirus no son bien conocidos, aunque tanto la inmunidad humoral como la celular juegan un papel importante. Diversos estudios han demostrado que los anticuerpos contra las proteínas de la cubierta externa, la VP4 y la VP7, ejercen un efecto protector contra la infección y la enfermedad. La infección natural en niños da lugar a una respuesta inmune a nivel sérico e intestinal.

La respuesta inmune que se desarrolla tras una primera infección por un tipo antigénico determinado es más eficientemente protectora contra una nueva exposición al mismo serotipo antigénico (protección fundamentalmente homotípica) que a la exposición por un serotipo distinto. Este hecho ha condicionado que las vacunas candidatas contra el rotavirus, actualmente en desarrollo, sean preferentemente multivalentes, conteniendo antígenos de los cuatro tipos VP7 más comunes (G1, G2, G3 y G4).

En los últimos años, gran parte de la investigación en los rotavirus se ha centrado, en *a)* establecer el número de tipos antigénicos de rotavirus existentes; *b)* determinar si la respuesta inmune que induce un serotipo antigénico permite protección cruzada contra otro serotipo antigénico distinto (fenómeno denominado de protección heterotípica); *c)* conocer que antígenos específicos determinan anticuerpos neutralizantes protectores y *d)* caracterizar el patrón de circulación de los diferentes serotipos antigénicos y su prevalencia en unas regiones u otras. La circulación de estos diferentes serotipos antigénicos varía de una región a otra, y en una misma región en diferentes períodos.

Existen diversos factores epidemiológicos y relacionados con la inmunidad que influyen negativamente dificultando el desarrollo de vacunas eficaces contra el rotavirus y entre los que se pueden citar: *a)* la prevalencia de rotavirus en una comunidad es antigénicamente variable; *b)* la inmunidad completa frente a la infección se adquiere solamente después de varias infecciones sucesivas por rotavirus; *c)* la inmunidad adquirida tras la primoinfección es de carácter tipo-específica, significando que la vacuna candidata debe inducir inmunidad protectora contra los tipos antigénicos existentes en la comunidad antes de la primera exposición. Las infecciones sucesivas tienden a incrementar la inmunidad hacia otros serotipos distintos; *d)* la duración de la inmunidad es desconocida aunque no se considera indefinida ya que es frecuente el padecimiento de infecciones por rotavirus en edades de adulto; *e)* en regiones con alta prevalencia de rotavirus son frecuentes las infecciones concomitantes (coinfecciones) con más de un serotipo diferente lo que incrementa la posibilidad de recombinación natural y la formación de cepas recombinantes salvajes entre sí o de cepas recombinantes vacunales y salvajes entre sí; *f)* la vacunación debería administrarse en edades precoces de la vida y ser capaz de inducir inmunidad en presencia de anticuerpos maternos transferidos trasplacentariamente o a través de la leche materna, y *g)* se desconoce si son necesarias o no dosis de recuerdo en edades posteriores de la vida, así como si la vacunación en inmunodeprimidos es segura o no.

El hecho de que las cepas de rotavirus de origen animal y humano estuvieran relacionadas antigénicamente entre sí y que se hubiera demostrado en animales de experimentación una protección de tipo heterólogo, hacía atractiva la idea de utilizar cepas de rotavirus de origen animal en el desarrollo de vacunas humanas. Las primeras vacunas aplicadas al hombre fueron **cepas vacunales monovalentes de origen animal**, bovino (RIT 4237, WC3) o simio (RRV), que mostraron una buena tolerancia, especialmente las cepas bovinas, y una eficacia protectora variable, ligeramente superior con la cepa simia RRV, sobre todo para las formas más graves de enfermedad.

Con el fin de ampliar la respuesta inmune y generar anticuerpos específicos neutralizantes contra los serotipos de rotavirus que más frecuentemente infectan al hombre (serotipos G1-G4), se desarrollaron las **cepas vacunales recombinantes multivalentes**, obtenidas a partir de la recombinación en el laboratorio de cepas de rotavirus de origen animal (simio, bovino) con cepas de rotavirus de origen humano, así como en los últimos años cepas vacunales recombinantes de rotavirus de origen humano exclusivamente. En todos los casos las vacunas desarrolladas han sido siempre vacunas vivas atenuadas administradas por vía oral debido a la importancia que tiene en la protección la inmunidad local intestinal.

En la **Tabla 2** se muestran los diferentes tipos de vacunas de rotavirus que han sido utilizadas en el hombre, indicándose la procedencia de la cepa y el tipo de la misma.

Tabla 2. Vacunas contra el rotavirus utilizadas en el hombre

Tipo de vacunas	Cepas
Monovalentes de rotavirus animales	Bovina RIT 4237 Rhesus RRV (MMU 18006) Bovina WC3
Rotavirus humanos atenuados	M37 (cepa neonatal) RV3 Rotavirus adaptados al frío
Recombinantes de rotavirus animal - rotavirus humano	RRV (simio) X Humano WC3 (bovino) X Humano
Recombinantes de rotavirus humanos	Cepa 89-12 RIX 4414
Otras cepas vacunales	De subunidades proteicas Vacunas de DNA

Vacunas recombinantes de rotavirus animal - rotavirus humano

Vacunas recombinantes de rotavirus simio y rotavirus humano (RRV - humano)

Estas cepas vacunales proceden de la coinfección de cepas de rotavirus humanos pertenecientes a los serotipos G1, G2 y G4 con la cepa simia RRV serotipo G3, dando lugar a una cepa recombinante atenuada que expresa genéticamente los 4 serotipos. Esta vacuna tetravalente que combina los serotipos humanos G1, G2 y G4, con el serotipo G3 de la cepa simia RRV (vacuna RRV-TV) fue ampliamente investigada en niños en diversos ensayos clínicos, en los que se utilizaron distinto número de dosis vacunales (de 1 a 3) y distintas potencias por dosis. La respuesta inmunitaria fue variable, observándose una mejor inmunogenicidad con 3 dosis que con una.

Los estudios de eficacia con la vacuna RRV-TV demostraron unas tasas de eficacia del 48% al 68% para la prevención de la diarrea causada por rotavirus, del 38% al 91% para la prevención de la enfermedad moderada y del 70% al 100% para la prevención de la enfermedad grave. Los estudios de efectividad mostraron resultados medios de protección del 70%, variando del 61% de efectividad en los niños parcialmente vacunados al 100% en los completamente vacunados.

Comercialización de la vacuna RRV-TV en los EE.UU.

El 31 de agosto de 1998 esta vacuna recombinante de virus vivo atenuado, derivada de cuatro rotavirus del grupo A, tres de ellos de origen humano (tipos G1, G2 y G4) y el cuarto serotipo (tipo G3) de origen simio (RRV-TV) fue licenciada en los

EE.UU. por la Food and Drug Administration (FDA) con el nombre de **RotaShield**[®] (laboratorios Wyeth-Lederle Vaccines). La vacuna era liofilizada y se administraba por vía oral en tres dosis (a los 2, 4, y 6 meses junto con las otras vacunas del calendario). En los mayores de 6 meses de edad no se recomendaba su administración debido a la mayor frecuencia de fiebre tras la primera dosis vacunal a partir de esas edades.

En los estudios de pre-comercialización, aproximadamente unos 10.000 lactantes entre 6 y 28 semanas de edad recibieron la vacuna RRV-TV, incluyendo a unos 3.200 lactantes que recibieron la vacuna frente al rotavirus en diversos ensayos clínicos controlados con placebo. Los principales efectos secundarios comunicados en estos estudios fueron un aumento de la temperatura ≥ 38 °C, disminución del apetito, irritabilidad y disminución de la actividad, todo lo cual se produjo en los lactantes vacunados con mayor frecuencia que en el grupo placebo durante los días 3-5 siguientes a la primera dosis. En estos estudios no se observaron diferencias significativas entre los grupos vacunal y placebo con respecto a la aparición de vómitos, tos, rinitis u otros síntomas o signos clínicos. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a los efectos secundarios tras tres dosis de vacuna o de placebo en ninguno de los estudios referidos. En el conjunto de estos estudios pre-comercialización con la vacuna antirrotavirus RRV-TV se identificaron 5 casos de invaginación intestinal entre los 10.054 niños que recibieron la vacuna, entre 6 y 51 días después de la segunda o tercera dosis y un caso entre los 4.633 niños receptores de placebo, diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Inclusión de la vacuna contra el rotavirus en el calendario vacunal de los EE.UU., invaginación intestinal y retirada de la vacuna

En vista de los resultados de eficacia y de seguridad de la vacuna antirrotavirus de virus vivo atenuado de administración oral, RotaShield[®] de los laboratorios Wyeth-Lederle, ésta fue subsecuentemente recomendada en los esquemas vacunales de la infancia en los EE.UU. por la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Academia Americana de Médicos de Familia en 1998 y por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) en marzo de 1999.

Durante el periodo de tiempo de septiembre de 1998 a julio de 1999, en el que se utilizó ampliamente la vacuna antirrotavirus en niños americanos, se comunicaron al Sistema de Vigilancia Pasiva (VAERS) dependiente de la FDA y de los Centers for Diseases Control (CDC) de Atlanta, 15 casos de invaginación intestinal en niños que habían recibido la vacuna oral contra el rotavirus, de los cuales 13 niños (87%) desarrollaron la invaginación tras la primera dosis de vacuna administrada y 12 (80%) presentaron los síntomas de invaginación en la primera semana tras la administración vacunal. Adicionalmente, dos estudios preliminares post-comercialización con la vacuna antirrotavirus llevados a cabo, uno de ellos por el Northern Ca-

California Kaiser Permanent, y el otro en el Estado de Minnesota, sugerían también un incremento en las tasas de invaginación intestinal en los niños vacunados (125/100.000 y 292/100.000 en cada estudio respectivamente) en comparación con el grupo control de niños no vacunados (tasa de 45/100.000). Como consecuencia de ello, el 16 de julio de 1999, los CDC publican una alerta sobre la probable asociación entre el uso de la vacuna antirrotavirus RotaShield® y la aparición de invaginación intestinal y recomendaron posponer la vacunación antirrotavirus hasta noviembre de 1999, dando tiempo, de esta manera, a disponer de información adicional. El 15 de octubre de 1999, los laboratorios Wyeth-Lederle retiran del mercado la vacuna antirrotavirus y el 5 de noviembre los CDC suspenden definitivamente la recomendación de empleo de la vacuna en los niños americanos.

Durante los meses siguientes, diversos estudios (de casos-controles, de cohortes, etc.) demostraron una fuerte relación causal entre la vacunación con vacuna RotaShield® y el desarrollo de invaginación intestinal. El riesgo se concentra entre los días 3 y 7 post vacunación, fundamentalmente tras la primera dosis y en menor grado tras la segunda. La estimación para EE.UU. (no necesariamente extrapolable a otras poblaciones) es que el riesgo de ocurrencia de invaginación sería cercano a 1:5000 vacunados.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la vacuna RRV-TV puede provocar en algunos niños una invaginación intestinal. Se han sugerido diferentes teorías: 1) desarrollo de una hiperplasia linfoide preferentemente a nivel del ileon terminal, como consecuencia de la inflamación de las placas de Peyer por la infección del rotavirus vacunal; 2) incremento de la motilidad intestinal por la acción del rotavirus vacunal; 3) gran cantidad de inóculo vírico administrado con la vacunación, que es muy superior al que se ingiere de rotavirus salvaje en el curso de la infección natural; d) el componente vacunal de rotavirus simio (RRV) que lleva la vacuna recombinante RRV-TV sería responsable de la producción de la invaginación en niños susceptibles (esta teoría ha sido claramente sugerida en algunos estudios).

Vacunas recombinantes de rotavirus bovino WC3 - rotavirus humano

Se han desarrollado estudios clínicos con dos tipos de vacunas de esta procedencia. La primera de ellas es una cepa recombinante procedente de un segmento génico de la cepa de rotavirus humano (denominada WI79-9) perteneciente al serotipo G1 de la VP7 y el resto de los segmentos génicos (hasta 11) proceden de la cepa bovina WC3 y que pertenece al serotipo G6. La segunda es una vacuna tetravalente bovina WC3 que codifica cuatro genes procedentes de rotavirus humanos, 3 de ellos derivados de la VP7 (serotipos G1, G2, y G3) y el cuarto de la VP4 (serotipo P4). Los resultados de inmunogenicidad muestran mayor respuesta de anticuerpos neutralizantes para el serotipo procedente de la cepa WC3 que para el procedente de la cepa WI79-9. Los resultados de eficacia varían de una protección entre el 64%-100% de

los vacunados para la diarrea por rotavirus en todas sus formas clínicas y una mejor protección para las formas más graves de la enfermedad.

En el momento actual se encuentra en investigación clínica una nueva vacuna recombinante pentavalente de rotavirus bovino WC3 - rotavirus humano, contra los serotipos G1, G2, G3, G4 y P1. Igualmente se está investigando una vacuna bivalente (G1, G2) recombinante bovina-humana que se administra vía oral con una solución de sacarosa y buffer de citrato y sulfato sódico que permite contrarrestar la acidez gástrica y mejorar su disponibilidad.

Vacunas recombinantes de rotavirus bovino UK - rotavirus humano

Las cepas recombinantes de rotavirus bovino UK y humanos derivan de rotavirus humanos serotipos G1, G2, G3 ó G4 codificados por un segmento génico y los 10 genes restantes procedentes de una cepa bovina denominada UK y que por el momento se encuentran en fases de investigación clínica.

Vacunas recombinantes de rotavirus humanos exclusivamente

Con el fin de obviar las cepas de rotavirus animales, se han desarrollado vacunas recombinantes procedentes de rotavirus humanos exclusivamente (cepa 89-12, RIX 4414) que han mostrado en estudios clínicos de investigación una buena tolerancia, inmunogenicidad y eficacia protectora.

Otras cepas vacunales de rotavirus en investigación

Cepa M37: Se trata de una cepa aislada en un recién nacido portador asintomático de una cepa de rotavirus (M37) perteneciente a la VP4 serotipo 2, y que tiene como particularidad una escasa acción patógena, lo que parece constituir una atenuación natural de la cepa y que permitiría emplearla como cepa humana vacunal. Los estudios clínicos llevados a cabo muestran una escasa reactividad y una inmunogenicidad variable.

Cepa RV3: Cepa humana de rotavirus serotipo G3 aislada de neonatos con infección diarreica leve y de la cual se ha obtenido una vacuna que se encuentra la actualidad en estudios experimentales de fase II.

Cepas recombinantes de subunidades proteicas, vacunas de DNA: Existen finalmente otra serie de tecnologías modernas que se están aplicando para la creación de futuras vacunas de rotavirus, entre ellas las vacunas recombinantes de subunidades proteicas, vacunas de DNA, etcétera. Todas ellas se encuentran en fases de experimentación animal.

Bibliografía

- BARNES GL, LUND JS, MITCHELL SV, DE BRUYN L, PIGGFORD L, SMITH AL, et al. «Early phase II trial of human rotavirus vaccine candidate RV3». *Vaccine* 2002; 20: 2950-2956
- BERNSTEIN DI, SMITH VE, SHERWOOD JR, SCHIFF GM, SANDER DS, DEFREUDIS D, et al. «Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12». *Vaccine* 1998; 16: 381-387
- BERNSTEIN DI, SACK DA, REISINGER K, ROTHSTEIN E, WARD RL. «Second year follow-up evaluation of live attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants». *J Infect Dis* 2002; 186: 1487-1489
- Centers for Disease Control and Prevention. «Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1999; 48: 1-23
- Centers for Disease Control and Prevention. «Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States 1998-1999». *MMWR* 1999; 48: 577-581
- Centers for Disease Control and Prevention. «Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation». *MMWR* 1999; 48: 1007
- CLARK HF, WHITE CF, OFFIT PA, et al. «Preliminary evaluation of safety and efficacy of quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine». *Pediatr Res* 1995; 37: 172A
- CLARK HF, BURKE CJ, VOLKIN DB, OFFIT P, WARD RL, BRESEE JS, et al. «Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation». *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22: 914-920
- CLEMENTS-MANN ML, DUDAS R, HOSHINO Y, NEHRING P, SPERBER E, WAGNER M, et al. «Safety and immunogenicity of live attenuated quadrivalent human-bovine (UK) reassortant rotavirus vaccine administered with childhood vaccines to infants». *Vaccine* 2001; 19: 4676- 4684
- CONNER ME, ZARLEY CD, HU B, PARSONS S, DRABINSKI D, GREINER S, et al. «Virus-like particles as a rotavirus subunit vaccine». *J Infect Dis* 1996; 174: S88-S92
- GARCÍA R, HERNÁNDEZ G, VELASCO L, CANO R, TELLO O. «Infecciones gastrointestinales víricas notificadas al Sistema de Información Microbiológica». España, 1989-1999. *Bol Epidemiol Sem* 1999; 7: 233-235
- HERRMANN JE, CHEN SC, FYNAN EF, SANTORO JC, GREENBERG HB, WANG S, ROBINSON HL. «Protection against rotavirus infections by DNA vaccination». *J Infect Dis* 1996; 174 (suppl.1): S93-S97
- KAPIKIAN AZ, HOSHINO Y, CHANOCK RM, PEREZ-SCHAEFEL Y. «Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children». *J Infect Dis* 1996; 174 (suppl. 1): S65-S72
- KOMBO LA, GERBER MA, PICKERING LK, ATREYA CD, BREIMAN RF. «Intussusception, infection, and immunization: summary of a workshop on rotavirus». *Pediatrics* 2001; 108: E37-E43
- KRAMARZ P, FRANCE EK, DESTEFANO F, BLACK SB, SHINEFIELD H, WARD JI, et al. «Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception». *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 410-416
- MIDTHUN K, HALSEY NA, JETT-GOHEEN M, CLEMENTS ML, STEINHOFF M, KING JC, et al. «Safety and immunogenicity of human rotavirus vaccine strain M37 in adults, children and infants». *J Infect Dis* 1991; 164: 792-796
- MURPHY TV, GARGIULLO PM, MASSOUDI MS, NELSON DB, JUMAAN AO, OKORO CA. et al. «Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine». *N Engl J Med* 2001; 344: 564-572

- MURPHY BR, MORENS DM, SIMONSEN L, CHANOCK RM, LA MONTAGNE JR, KAPIKIAN AZ. «Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions». *JID* 2003; 187: 1301-1308
- PARASHAR UD, HUMMELMAN EG, BRESEE JS, MILLER MA, GLASS RI. «Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children». *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (5)
- PÉREZ MATO S, PERRIN K, SCARDINO D, BEGUE RE. «Evaluation of rotavirus vaccine effectiveness in a pediatric group practice». *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1049-1055
- RENNELS MB, GLASS RI, DENNEHY PH, BERNSTEIN DI, PICHICHERO ME, ZITO ET, et al. «Safety and efficacy of high dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines». Report of the National Multicenter Trial. *Pediatrics* 1996; 97: 7-13
- RENNELS MB, PARASHAR UD, HOLMAN RC, LE CT, CHANG HC, GLASS RI. «Lack of an apparent association between intussusception and wild or vaccine rotavirus infection». *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 924-925
- SÁNCHEZ-FAUQUIER A, ROMÁN E, COLOMINA J, WILHELMI I, GLASS RI, JIANG B. «First detection of group C rotavirus in children with acute diarrhea in Spain». *Arch Virol* 2003; 148: 399-404
- TREANOR JJ, CLARK HF, PICHICHERO M, CHRISTY C, GOUVEA V, SHRAGER D, et al. «Evaluation of the protective efficacy of a serotype 1 bovine-human rotavirus reassortant vaccine in infants». *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 301-307
- VESIKARI T, RUUSKA T, KOIVU HP, GREEN KY, FLORES J, KAPIKIAN AZ. «Evaluation of the M37 human rotavirus vaccine in 2 - to 6- month-old infants». *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 912-917
- VISSER LE, CANO R, GAY NJ, MARTINEZ NAVARRO JF. «Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus». *Acta Pediatr* 1999; 88: S72-S76
- World Health Organization. Rotavirus vaccines, an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78: 2-3
- YANG K, WANG SH, CHANG KO, LU SH, SAIF LJ, GREENBERG HB, et al. «Immune responses and protection obtained with rotavirus VP6 DNA vaccines given by intramuscular injection». *Vaccine* 2001; 19: 3285-3291
- ZANARDI LR, HABER P, MOOTREY GT, NIU MT, WHARTON M. «Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system». *Pediatrics* 2001; 107: E97-E102

Recursos en Internet

- <http://www.aev.es/ae/html/biblio/art/rotavirus.jsp?pagina=1>
- <http://www.cdc.gov/nip/issues/rota/>
- <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap33.html>
- http://kidshealth.org/parent/infections/bacterial_viral/rotavirus.html
- <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7405.pdf>
- <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2003/wer7801-2.pdf>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol9no5/pdfs/02-0562.pdf>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/rotavirus-spanish.htm>
- http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/rotavirus1.pdf
- http://www.who.int/vaccine_research/diseases/rotavirus/en/

Preguntas

¿Por qué es importante el desarrollo de vacunas contra el rotavirus?

La infección por rotavirus es la causa más frecuente de diarrea grave en niños y lactantes a nivel mundial, siendo responsable del 35-50% de las hospitalizaciones por esta causa en los países desarrollados. En los países en vías de desarrollo el rotavirus destaca como la mayor causa de mortalidad de las diarreas agudas graves en menores de 2 años de edad (el 82% de las muertes ocasionadas por rotavirus se producen en países en vías de desarrollo). A nivel mundial el rotavirus causa anualmente aproximadamente 111 millones de episodios de gastroenteritis que solo requieren cuidados domiciliarios, 25 millones de consultas, 2 millones de hospitalizaciones y una media aproximada de 400.000 muertes en niños menores de 5 años de edad.

¿Qué era la vacuna contra el rotavirus RotaShield® y por qué se dejó de utilizar?

Era una vacuna recombinante de virus vivo atenuado, derivada de cuatro rotavirus del grupo A, tres de ellos de origen humano (tipos G1, G2 y G4) y el cuarto serotipo (tipo G3) de origen simio (RRV-TV), de los laboratorios Wyeth-Lederle. Fue licenciada en los EE.UU. por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998 y recomendada su aplicación universal en el calendario vacunal de los EE.UU. en 1998-1999. Unos meses después de su utilización masiva, el sistema de fármaco-vigilancia detecta una asociación causal entre la vacunación y el desarrollo de invaginación intestinal en algunos niños, que se corrobora posteriormente en diversos estudios. Como consecuencia de ello, en noviembre de 1999 los CDC suspenden definitivamente la recomendación de empleo de la vacuna en los niños americanos.

¿Qué vacunas contra el rotavirus, con resultados esperanzadores de utilización, se encuentran actualmente en investigación clínica?

En el momento actual son dos las vacunas que se encuentran en fase más avanzada de investigación. La vacuna recombinante de rotavirus humanos RIX 4414 de los laboratorios GSK y la vacuna recombinante pentavalente de rotavirus bovino y rotavirus humano (WC3-humano) de los laboratorios MSD. Ambas vacunas son vivas atenuadas y de administración oral en los primeros meses de la infancia. Los resultados de seguridad, tolerancia e inmunogenicidad son buenos y constituyen vacunas con expectativa de utilización.

¿Por qué las vacunas contra el rotavirus que se investigan se administran por vía oral?

Las vacunas contra el rotavirus que se encuentran más desarrolladas en su investigación son las que se administran en forma de rotavirus vivos atenuados por vía

oral y constituyen una vía de administración idónea en este caso, ya que simula la infección natural y genera inmunidad local intestinal, lo cual es muy importante en la patogenia de la infección por rotavirus. Sin embargo, no todas las vacunas contra el rotavirus que se encuentran en investigación se administran por vía oral, ya que existen otras que se administran por vía intramuscular, como son las vacunas derivadas de subunidades proteicas y las vacunas de DNA.

Virus respiratorio sincitial

Jesús Ruiz Contreras

Microorganismo causal

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un miembro del género de los *Pneumovirus*, de la familia Paramixoviridae. Tiene un tamaño medio de 120-320 nm, y una hebra simple de RNA no segmentado, que codifica 10 proteínas virales. En su superficie tiene tres glicoproteínas, la F o proteína de fusión, la G y la SH (small hydrophobic). El resto son 5 proteínas estructurales (dos proteínas de la matriz, M1 y M2; tres proteínas asociadas con la nucleocápside, N, P y L) y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2).

La proteína F es responsable de la penetración del virus en la célula y de su diseminación célula a célula por fusión de las membranas celulares. La G es la proteína más grande de la envoltura viral y responsable de la adherencia viral a la célula.

La diversidad antigénica del VRS viene condicionada por los cambios en las glicoproteínas F y G. Existen dos grupos antigénicos de VRS, el A y el B. El más prevalente y el que, en la mayoría de los casos, produce enfermedad más grave es el A. La diversidad entre los dos grupos se debe, sobre todo, a la proteína G, que entre ambos puede tener una homología en su secuencia de aminoácidos de sólo el 50% y una homología antigénica tan baja como el 5%. De hecho, la proteína G es la proteína que mejor tolera las mutaciones sin perder la función, de todas las que se conocen en la naturaleza.

Epidemiología

La infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más frecuente de enfermedad respiratoria grave en los lactantes menores de 2 años. Aproximadamente el 50% de los niños se infectan en su primera estación invernal. A los 2 años casi todos los niños se han infectado y un 50% de ellos se han infectado dos veces. La mayoría de las infecciones por VRS son leves y sólo un 0,5-3% de los niños infectados

son hospitalizados. Sin embargo, dado el gran número de infecciones, hasta un 70% de las hospitalizaciones por enfermedad respiratoria en lactantes durante el invierno se deben al VRS. En los Estados Unidos, se ha producido un fuerte incremento en las hospitalizaciones por VRS, desde 13 a 31 por 1.000 niños menores de 1 año de edad entre 1980 y 1996, y los estudios realizados en varias naciones de la UE demuestran una frecuencia similar. Aunque la gravedad de las infecciones por el VRS disminuye con la edad, éstas se producen durante toda la vida, generalmente en forma de infecciones de vías respiratorias altas.

Sin embargo, en ancianos la infección por VRS puede ser grave con una frecuencia de neumonía del 10-20% y una letalidad del 2-5%. Un estudio realizado en 1195 adultos con neumonía adquirida en la comunidad ha demostrado el VRS es la tercera causa más frecuentemente identificada (4,4%) sólo por detrás de neumococo (6, 2%) y gripe (5,4%).

En niños menores de 5 años con enfermedades pulmonares crónicas se producen 8 y 23 por hospitalizaciones por 1.000 debidas a gripe y VRS respectivamente. En total, un 25% de las hospitalizaciones por enfermedad respiratoria aguda en niños de esta edad con enfermedades pulmonares crónicas se debe al VRS. En los mayores de 65 años con enfermedades pulmonares se producen 23 y 18 hospitalizaciones/1.000 personas por gripe y VRS respectivamente.

En los Estados Unidos el VRS se asocia a más de 11.000 muertes anuales de causa respiratoria o circulatoria. Característicamente, el 78% de las muertes asociadas a VRS se producen en personas mayores de 65 años.

Hay varios factores que influyen en la gravedad de la enfermedad: edad inferior a 3 meses; prematuridad; displasia broncopulmonar; cardiopatías congénitas; y estados de inmunodepresión. Por ejemplo, los lactantes con displasia broncopulmonar tienen una frecuencia de hospitalización 13 veces más alta que los lactantes sanos. Los lactantes prematuros son hospitalizados con una frecuencia entre 2 y 3 veces más alta que los recién nacidos a término. Entre los factores ambientales que predisponen a la infección por el VRS destacan: hacinamiento domiciliario, asistencia a guardería, exposición al humo del tabaco, malnutrición, y factores raciales.

Las infecciones por VRS se presentan con un claro patrón estacional, aunque puede variar discretamente de unos años a otros. En España se extiende desde noviembre hasta incluso marzo, pero los picos más altos de la infección se producen en diciembre y enero. La transmisión del virus puede ser directa por exposición a grandes gotas de secreciones al toser, estornudar o sonarse la nariz, o través de las manos u objetos contaminados. La entrada se realiza a través de las mucosas de la conjuntiva, nariz, boca y vías respiratorias. Los niños infectados excretan gran cantidad de virus en sus secreciones nasofaríngeas y saliva. Esta diseminación puede durar hasta 3 semanas en lactantes menores de 1 año, en incluso varias semanas en pacientes inmunodeprimidos. En adultos la excreción se extiende sólo 3 ó 4 días con títulos más bajos que en el niño. La transmisión a través de las manos y los objetos se ve facili-

tada por la capacidad del VRS para mantenerse viable en la superficie de los objetos, un tiempo que oscila desde 20 minutos hasta 6 horas, dependiendo de la naturaleza de los mismos. El lavado de manos, constituye la medida preventiva principal.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente causal de bronquiolitis y otras enfermedades de vías respiratorias en lactantes y niños.

Manifestaciones clínicas

El VRS es la causa principal de bronquiolitis y neumonía en niños menores de 2 años de edad. La infección primaria por el virus se manifiesta como bronquiolitis, neumonía, traqueobronquitis, o infecciones de vías respiratorias altas. Durante la infección el VRS invade el oído medio y juega un papel importante en el desarrollo de otitis media, bien como agente único o asociado a bacterias. Los lactantes prematuros, con displasia broncopulmonar y con cardiopatías congénitas tienen un riesgo elevado de padecer enfermedad grave. En los pacientes inmunodeprimidos, el VRS produce una morbilidad elevada, particularmente en los que han recibido trasplantes de progenitores hemopoyéticos. Cuando en ellos se produce la infección por el VRS durante el periodo de neutropenia, antes del prendimiento del injerto, hay un riesgo alto de neumonía con una mortalidad del 25-40%.

En los adultos, la infección por el VRS suele limitarse a las vías altas, pero en los ancianos y personas con enfermedades cardiopulmonares crónicas produce enfermedad grave.

Además de la infección aguda, cada vez hay más evidencias de que el VRS se asocia a hiperreactividad de las vías aéreas y asma del niño. Hasta un 10% de los niños que se infectan por el VRS en el primer año de vida tienen episodios ulteriores de asma que se extienden durante toda la primera infancia.

Vacunas contra el VRS

Varios obstáculos han ralentizado el desarrollo de vacunas frente al VRS. El primero de ellos es que la infección es particularmente grave en recién nacidos y lactantes muy pequeños, cuando el sistema inmune es inmaduro y no responde de forma adecuada a la vacuna. Por otra parte, la reinfección es muy frecuente, incluso tras la infección natural, lo que hace pensar que la consecución de una vacuna preventiva puede no ser un objetivo realista y haya que dirigir los esfuerzos a obtener una vacuna que prevenga frente a las infecciones graves y frente a las complicaciones, aunque no lo haga frente a todas las formas de infección. Por último, quizás el mayor obstáculo para el desarrollo de las vacunas frente al VRS ha sido los hechos catastróficos que ocurrieron en la década de los 60 del pasado siglo, cuando se inmunizó a varios lactantes, «naive» para el VRS, de 6 a 23 meses de edad, con una vacuna inac-

tivada con formol (FI-VRS). Los lactantes vacunados que más tarde se infectaron por el VRS tuvieron una enfermedad mucho más grave, incluso con muertes, que los no vacunados. Un 69% de ellos tuvo neumonía (sólo un 4% de los no vacunados). Posteriormente, en otro estudio de la eficacia de la vacuna en niños de 2 a 7 meses de edad, un 80% de los vacunados que se infectaron precisaron hospitalización frente a un 5% del grupo control. Esto ocurrió a pesar de que la vacuna indujo altos títulos de anticuerpos frente a la proteína F, aunque el título de anticuerpos neutralizantes fue bajo. En la necropsia de los niños fallecidos se observaron infiltrados de monocitos y eosinófilos en el pulmón, y, posteriormente se ha visto que la vacuna FI-VRS genera respuestas T helper de tipo 2, más que respuestas T helper de tipo 1 (citotoxicidad específica). Debido a todo lo anterior, uno de los puntos más importantes en la investigación de las nuevas vacunas frente al VRS es demostrar que en caso de infección de la persona que la recibe no exacerba su enfermedad (enfermedad potenciada por la vacuna).

Con estos antecedentes, siempre ha surgido el temor de que la vacunación frente al VRS, en lactantes pequeños que nunca han padecido la infección, pueda agravar el daño pulmonar tras la infección natural

Otro problema adicional es que la vacuna debe proteger frente a los grupos A y B del virus. Por último, no se conoce el número de dosis necesarias para inducir una buena protección, pero dado que los niños que han padecido la enfermedad pueden reinfectarse, es probable que se precisen varias dosis.

La inmunidad específica frente al VRS depende de los mecanismos humorales y celulares. Es probable que, como sucede con otros virus que se transmiten por vía respiratoria, la inmunidad humoral tenga un papel primordial para proteger frente a la adquisición de la infección, mientras que la inmunidad celular sea más importante en detener la progresión de la misma una vez adquirida.

En respuesta a la infección viral, se producen anticuerpos frente a la mayoría de proteínas virales. Probablemente, los más importantes a la hora de conferir protección son los anticuerpos neutralizantes contra las proteínas F y la G, pero la reinfección, especialmente de vías respiratorias altas, es posible incluso con títulos altos de estos anticuerpos. Sin embargo, los anticuerpos neutralizantes parecen proteger frente a las infecciones respiratorias bajas. Los anticuerpos locales en las vías respiratorias protegen frente a la reinfección y los anticuerpos neutralizantes en el tracto respiratorio se correlacionan con protección frente a la inoculación experimental en adultos.

La importancia de la inmunidad humoral queda demostrada por la capacidad de la gammaglobulina con títulos altos de anticuerpos frente al VRS y de los anticuerpos monoclonales para disminuir las infecciones que necesitan ingreso hospitalario.

Las respuestas específicas de células T intervienen en la evolución de la infección por VRS, ya que juegan un papel importante en el aclaramiento del virus. Los niños normales excretan el virus 1 a 3 semanas, mientras que los pacientes inmunodepri-

midos pueden hacerlo durante muchas semanas. Después de la infección por el VRS aparecen respuestas citotóxicas CD8 restringidas al HLA-I. Además, la transferencia de CD4+ y CD8+ específicas para el VRS aborta la infección en el ratón.

Vacunas de subunidades

Se han desarrollado varias vacunas con las proteínas F y G del VRS. La más utilizada ha sido la glicoproteína F, ya que exhibe menos variación antigénica que la proteína G. Además, contiene dominios que se conservan en los aislados virales del grupo A y del Grupo B, por lo que podría proporcionar protección frente a ambos. Las vacunas PFP-1 y PFP-2 que contienen la proteína F purificada del VRS adsorbida con aluminio inducen anticuerpos neutralizantes en niños de 18-36 meses de edad que han tenido infecciones previas por el VRS. Sorprendentemente, los niños vacunados tuvieron también un aumento de anticuerpos específicos frente a la proteína G, probablemente porque la PFP-1 contiene un 5% de proteína G. Durante las 6 semanas siguientes a la vacunación, ninguno de los vacunados tuvo infección por el VRS, mientras que la padecieron más de la mitad de los niños que recibieron placebo. Ninguno de los niños vacunados tuvo «enfermedad potenciada por la vacuna» ni efectos adversos importantes. La seguridad e inmunogenicidad de la PFP-1 ha sido confirmada posteriormente en niños de 24-48 meses, con diferentes dosis de 20 mg y 50 mg, lográndose una cuadruplicación de los títulos de anticuerpos en el 92% y el 100% de los vacunados. Los anticuerpos neutralizantes tuvieron especificidad tanto para el grupo A como para el B del VRS.

La proteína purificada F2 (PFP-2) fue capaz de inducir títulos altos de anticuerpos específicos frente a la proteína F y anticuerpos neutralizantes frente al VRS en niños menores de un año seropositivos para este virus y con broncodisplasia pulmonar. La infección por VRS fue menos frecuente en el grupo de niños vacunados que en el grupo de niños que recibió placebo, aunque la muestra fue demasiado pequeña para obtener conclusiones. Esta misma vacuna ha sido inmunogénica en niños con fibrosis quística seropositivos para el VRS.

Una revisión sistemática de las vacunas de PFP-1 y PFP-2 ha encontrado que son eficaces para, reducir el número de infecciones por el VRS (RR 0,55; IC 95% 0,35-0,88) aunque los autores plantean dudas acerca de estos resultados por la heterogeneidad de los estudios. El efecto de la vacunación sobre las infecciones de vías respiratorias bajas por el VRS no alcanzó, sin embargo, diferencias significativas.

En definitiva, la PFP-1 y la PFP-2 son inmunogénicas, con ninguno o pocos efectos adversos, y no se ha encontrado «enfermedad potenciada por la vacuna» en los niños vacunados que se infectan por el VRS.

La PFP-3 es una proteína F altamente purificada (que contiene 95% de proteína F y < 2% de proteína G) que es inmunológica y antigénicamente similar a la PFP-2. Recientemente se ha ensayado, en niños con fibrosis quística, una vacuna de esta

proteína con fosfato de aluminio como adyuvante. A los 28 días de la vacunación un 97% de los niños tuvieron un incremento ≥ 4 veces de los títulos de anticuerpos específicos frente a la proteína F, un 66% un incremento ≥ 4 veces de anticuerpos neutralizantes frente al VRS A, y un 55% frente al VRS B. Estos anticuerpos se mantuvieron a títulos protectores durante toda la estación del VRS.

También se está ensayando como vacuna otra proteína de fusión, la BBG2Na, que contiene una región de 130-230 residuos de aminoácidos de la proteína G y el dominio que une la albúmina (BB) de la proteína G estreptocócica. Esta vacuna ha demostrado ser inmunogénica en adultos seropositivos para el VRS, induciendo un incremento de los títulos de anticuerpos específicos ≥ 2 veces y ≥ 4 veces en el 100% y 57% respectivamente. Hasta un 70% de los sujetos tuvieron un incremento ≥ 2 veces del título de anticuerpos neutralizantes. Los efectos adversos fueron leves y referidos, sobre todo, a reacciones locales en el sitio de la inyección. Esta misma vacuna ha demostrado una reducción del 10% de las infecciones de vías respiratorias bajas en niños con fibrosis quística, aunque no fue estadísticamente significativa, quizás por el bajo número de niños.

Las vacunas de subunidades no inducen respuestas citotóxicas específicas restringidas al HLA de clase I, por lo que no puede descartarse con absoluta seguridad que no produzcan «enfermedad potenciada por la vacuna» relacionada con la ausencia de actividad citotóxica en niños «naive» para el VRS. Este tipo de vacuna, por tanto, estaría dirigido a niños que ya han sido infectados en alguna ocasión por el VRS (por tanto, con capacidad citotóxica frente al VRS en el momento de ser vacunados) con alto riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares en la infección por VRS, como pacientes con fibrosis quística, displasia broncopulmonar y otras enfermedades pulmonares crónicas y otras.

Vacunas de virus vivos atenuados

Tienen la ventaja de que producen respuestas inmunes que remedan las que se producen tras la infección natural. Por tanto, al generar respuestas citotóxicas específicas, no es esperable la «enfermedad potenciada por la vacuna» en caso de infección por el virus. Además, si la vacuna se administra a través de las mucosas, genera respuestas inmunes, humorales y T citotóxicas, locales y sistémicas. Una posible desventaja es, sin embargo, su posible inactivación por los anticuerpos maternos si se administran por vía parenteral.

Se han generado varias cepas de virus vivos que sólo son capaces de multiplicarse a temperatura de 37 °C, la temperatura de la nasofaringe, pero no a la temperatura del pulmón. Unos son los mutantes *cp* (cold passaged) que se obtienen por pases del VRS a temperaturas progresivamente decrecientes. Otros son los virus *ts* (sensibles a la temperatura) que se seleccionan por pases a temperaturas inferiores a 37°C en presencia de agentes mutagénicos. Estos virus fueron inmunogénicos, pero tuvieron problemas de estabilidad genética y reversión al virus silvestre.

Con la combinación de mutagénesis química y pases a baja temperatura, se han obtenido las cepas *cpts* (cold passaged temperature sensitive) más estables y con menor capacidad de reversión al virus salvaje, debido a que acumulan múltiples mutaciones de diferentes clases. Su capacidad de replicación en las vías respiratorias bajas del chimpancé está reducida 100.000 veces. Para simular la vacunación en presencia de anticuerpos maternos, se infundió a los animales gammaglobulina específica frente al VRS antes de la inmunización intranasal, pese a lo cual se obtuvieron respuestas protectoras. En niños seronegativos para el VRS se han ensayado algunas vacunas con cepas *cpts*, pero los ensayos se han abandonado porque la vacunación intranasal causó infección sintomática, sobre todo en forma de coriza que dificultaba la alimentación de los niños, e incluso hubo transmisión del virus de la vacuna a algún niño vacunado con placebo.

Vacunas de VRS recombinantes

La identificación de las diferentes mutaciones capaces de atenuar de forma mantenida el VRS el virus ha permitido, en los últimos años, generar mutantes altamente atenuados y genéticamente estables, introduciendo dichas mutaciones en las copias del genoma viral (cDNA) expresadas en plásmidos. Actualmente es posible producir mutaciones dirigidas, combinación de mutaciones, inserciones y deleciones de genes, y virus quiméricos. Mediante la deleción de algunos de los genes que codifican las proteínas SH, NS1, NS2 y M2-2 se han obtenido mutantes del VRS diferentes grados de atenuación para el tracto respiratorio de los chimpancés.

La estrategia de coexpresar en plásmidos cepas recombinantes de VRS y genes de citoquinas como la interleukina 2 u otras citoquinas inmunomoduladoras permitirá obtener vacunas más seguras y más inmunógenas.

También se han generado paramixovirus quiméricos que utilizan proteínas de diferentes virus, tratando de aprovechar las distintas propiedades de cada una de ellas. Por ejemplo, a algunos mutantes atenuados del VRS del grupo A se les sustituye sus glicoproteínas F y G, por las glicoproteínas homólogas del VRS del grupo B. Este virus quimérico es altamente inmunogénico en chimpancés, exhibe un notable grado de atenuación y ha demostrado que es eficaz en la protección de estos animales.

Vacunas expresadas en vectores vivos

Se han utilizado virus como adenovirus, virus de la vacuna de Ankara y otros poxvirus, que no se multiplican o lo hacen muy limitadamente en las células humanas, para expresar las proteínas F y G, u otros antígenos del VRS, capaces de generar respuestas de anticuerpos y respuestas citotóxicas en algunos animales no primates.

Sin embargo, en chimpancés han sido poco inmunógenas y no le han protegido frente a la enfermedad de vías respiratorias bajas al exponerlos al VRS.

Inmunización maternal

Los niños nacidos de madres con títulos altos de anticuerpos neutralizantes frente al VRS tienen menos riesgo de padecer enfermedad grave por este virus. Como quiera que la mayoría de los niños hospitalizados son menores de 6 meses de edad, se piensa que vacunando a las mujeres gestantes en el tercer trimestre con vacunas frente al VRS, se elevarían los títulos de anticuerpos en el suero materno y, por ende, los niveles de anticuerpos transferidos al recién nacido. Con esta aproximación se podrían evitar un gran número de casos de infecciones graves.

En un ensayo en fase II 35 mujeres gestantes fueron vacunadas con una vacuna PFP-2 en el tercer trimestre de gestación. La vacuna fue segura en la madre y en el feto. Sin embargo, la vacuna ha sido poco inmunogénica.

Actuación en casos especiales

Inmunoprofilaxis pasiva

Gamma globulina policlonal

La gammaglobulina policlonal frente al VRS (VRS-IGIV) contiene una capacidad neutralizante frente a este virus que es aproximadamente 6 veces superior a la de las gammaglobulinas endovenosas inespecíficas. Su administración mensual, a niños prematuros o con displasia broncopulmonar, a dosis de 750 mg/Kg, durante la estación epidémica del VRS (noviembre-abril) disminuye un 40% la incidencia de hospitalizaciones debidas a este virus (desde 13,5% en los niños que reciben placebo hasta el 8% que reciben VRS-IGIV). Además también disminuye alrededor de un 50% los días de hospitalización, el número de días con oxígeno y la gravedad de la enfermedad. También parece reducir las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias de otras etiologías. Sin embargo, tiene el inconveniente de administrarse por vía endovenosa y los problemas potenciales de las inmunoglobulinas humanas.

Palivizumab

Es un anticuerpo monoclonal murino humanizado específico frente a la proteína F del VRS. Cuando se administra una vez al mes, a dosis de 15 mg/Kg por vía intramuscular tiene un efecto similar a la VRS-IGIV: reducción de las hospitalizaciones por VRS en un 55% (desde el 11% al 5%) y disminución del número de días con oxígeno, de la gravedad y del número de días de ingreso en la unidad de cuida-

dos intensivos. Un análisis de subgrupos demostró las siguientes reducciones en la hospitalización: 59% en lactantes con displasia broncopulmonar; 47% en prematuros de menos de 32 semanas de gestación; 78% en todos los niños sin broncodisplasia; 80% para los niños prematuros de entre 32 y 35 semanas; y 82% para los niños prematuros sin enfermedad crónica de 32-35 semanas de gestación. También reduce un 45% las hospitalizaciones por VRS y un 56% el número de días de hospitalización de lactantes con cardiopatías congénitas.

Este compuesto, además de la ventaja de la administración por vía intramuscular, no supone una sobrecarga de líquidos para el niño, no interfiere con las vacunas de virus vivos y carece de la potencialidad de transmitir enfermedades infecciosas y, finalmente, la homogeneidad y producción del producto están aseguradas.

El palivizumab tiene el inconveniente de un elevado costo, máxime teniendo en cuenta que se necesita tratar entre 8 y 20 pacientes para evitar una hospitalización (Tabla 1). Además no reduce la mortalidad debida al VRS ni la necesidad de ventilación mecánica. La Academia Americana de Pediatría ha recomendado el uso de palivizumab para: 1) lactantes de menos de 32 semanas de gestación sin enfermedad pulmonar crónica y menos de 6 meses de edad al comenzar la estación del VRS; 2) lactantes menores de 2 años de edad con enfermedad pulmonar crónica, que han necesitado apoyo médico durante los 6 meses previos a la estación del VRS (Tabla 2). La Sociedad Canadiense de Pediatría y algunos grupos de consenso en Europa han adoptado estas mismas recomendaciones. Recientemente la FDA y la EMEA han aprobado su uso en lactantes con cardiopatía congénita significativa, y la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica lo recomienda en niños menores de 1 año con estas enfermedades.

Tabla 1. Número de pacientes que hay que tratar con palivizumab para evitar una hospitalización por VRS según el estudio IMPACT y datos combinados de otros estudios

	Prematuros (29-32 semanas)	Prematuros (32-35 semanas)	< 2 años y displasia broncopulmonar
Número de pacientes	4854	2829	3675
Número de estudios	4	10	11
Reducción de hospitalización por VRS			
• Estudio IMPact	81%	79%	38%
• Estudios combinados	80%	85%	69%
N.º de niños que hay que tratar para evitar una hospitalización			
• Estudio IMPact	14	13	20
• Estudios combinados	12	12	8

Tabla 2. Guías de la Academia Americana de Pediatría para el uso de palivizumab en la prevención de la infección y la enfermedad por VRS

- El uso de palivizumab debería considerarse en niños menores de 2 años de edad con enfermedad pulmonar crónica que ha requerido tratamiento médico en los 6 últimos meses
- Lactantes que nacieron a las 32 semanas de gestación o antes, sin enfermedad pulmonar crónica y menos de 6 meses de edad al comenzar la estación del VRS
- No hay ensayos clínicos sobre la utilización en niños inmunodeprimidos. Es probable, sin embargo, que sea útil en los niños con inmunodeficiencias graves
- La profilaxis debe administrarse durante toda la estación del VRS
- No se ha evaluado la profilaxis en los brotes nosocomiales de infección por el VRS
- El palivizumab no tiene ninguna interferencia con las vacunas de virus vivos. Ambos productos pueden administrarse sin tener en cuenta ningún plazo de tiempo.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. «Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IGIV». *Pediatrics* 1998; 102:1211-1215.
- CARBONELL-ESTRANY X, QUERO JIMÉNEZ J. «Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial». *An Esp Pediatr* 2002; 56: 334-336.
- CROWE JE. «Respiratory syncytial virus vaccine development». *Vaccine* 2002; 20: S32-S37.
- DURBIN AP, KARRON RA. «Progress in the development of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus vaccines». *Clin. Infect.Dis.* 2003; 37: 1668-1676.
- 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: 532-540.
- GRIFFIN MR, COFFEY CS, NEUZIL KM, MITCHEL EF, WRIGHT PF, EDWARDS KM. «Winter viruses. Influenza- and respiratory syncytial virus-related morbidity in chronic lung disease». *Arch Inter Med* 2002; 162: 1229-1236.
- GROOTHUIS JR, KING SJ, HOGERMAN DA, PARADISO PR, SIMOES EA: «Safety and immunogenicity of a purified F protein respiratory syncytial virus (PPF-2) vaccine in seropositive children with bronchopulmonary dysplasia». *J Infect Dis* 1998; 177:467-469.
- ISMAIL N, REISNER B. «Update on human respiratory syncytial virus». *Clin Microbiol News* 2001; 12: 91-97.
- KAHN JS. «Respiratory syncytial virus vaccine development». *Curr Op Pediatr* 2000; 12: 257-262.
- KARRON RA, WRIHT PF, CROWE JE et al.: «Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and human adults, infants, and children». *J Infect Dis* 1997; 176:1428-1436.
- MOLER FW, BROWN RW, FAIX RG, GILSDORF JR: «Comments on Palivizumab». *Pediatrics* 1999; 103:495-497.
- MURPHY BR, COLLINS PL. «Live-attenuated virus vaccines for respiratory syncytial and parainfluenza viruses: applications of reverse genetics». *J Clin Invest* 2002; 110: 21-27.

- PAES BA. «Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease». *Pediatr Resp Rev* 2003; 21-27.
- PIEDRA PA, CRON SG, JEWELL A, HAMBLETT N, MCBRIDE R, PALACIO MA, et al. «Immunogenicity of a new purified fusion protein vaccine to respiratory syncytial virus: a multi-center trial in children with cystic fibrosis». *Vaccine* 2003; 21: 2448-2460.
- PIEDRA PA, GRACE S, JEWEL E et al.: «Sequential annual administration of purified fusion protein vaccine against respiratory syncytial virus in children with cystic fibrosis». *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:217-224.
- PIEDRA PA. «Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines». *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S94-S99.
- POWER UF, NGUYEN TN, RIETVELD E, DE SWART RL, GROEN J, OSTERHAUS ADM. «Safety and immunogenicity of a novel recombinant subunit respiratory syncytial virus vaccine (BBG2Na) in healthy young adults». *J Infect Dis J* 2001; 184: 1456-1460.
- SIMOES EAF, CARBONELL-ÉSTRANY X. «Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries». *Pediatr Infect dis J* 2003; 22: S13-S20.
- SIMOES EAF, DARRELL HS T, OHLSSON A, SALES V, WANG EEL. «Respiratory syncytial virus vaccine: a systematic overview with emphasis on respiratory syncytial virus subunit vaccines». *Vaccine* 2002; 20: 954-960.
- The Impact-RSV Study Group. «Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants». *Pediatrics* 1998; 102:531-537.
- The PREVENT Study Group. «Reduction of Respiratory Syncytial Virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using Respiratory Syncytial Virus globulin prophylaxis». *Pediatrics* 1997; 99: 93-99.
- THOMPSON WW, SHAY DK, WEINTRAUB E, BRAMMER L, COX N, ANDERSON LJ, et al. «Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States». *JAMA* 2003; 289: 179-186.
- WALSH EE: «Humoral, mucosal, and cellular immune response to topical immunization with a subunit respiratory syncytial virus vaccines». *J Infect Dis* 1994; 170: 345-350.

Recursos en Internet

- <http://www.rsvmd.com>
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/rsvfeat.htm>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/sincitial.htm>
<http://www.rsvprotection.com/>

Preguntas

¿Es la infección por VRS siempre benigna en los adultos sanos?

Como en otras infecciones, la gravedad depende de la edad. Además de ser más grave en los lactantes menores de 3 meses, también se acompaña de mayor morbilidad en las personas mayores de 65 años en las que la tasa de hospitalizaciones por este virus es 18/1.000, sólo discretamente inferior a la gripe (23/1.000). Se ha esti-

mado que más del 75% de las muertes asociadas a VRS se producen en personas mayores de 65 años.

¿Durante cuanto tiempo puede ser contagioso un niño con una infección por VRS?

Los lactantes menores de un año excretan el virus hasta 3 semanas del inicio de la enfermedad. Los pacientes inmunodeprimidos lo eliminan varias semanas e incluso meses, mientras que los adultos sanos lo hacen sólo 3 o 4 días.

¿De qué tipo es la respuesta inmune protectora frente al VRS?

Como sucede con otros virus de transmisión respiratoria, es probable que la inmunidad humoral sea la responsable de proteger frente a la adquisición de la infección, mientras que la inmunidad celular lo sea de detener la progresión de la misma una vez adquirida.

¿Cuáles son los mecanismos de transmisión del VRS?

Los niños infectados transmiten el virus a través de sus secreciones. Sin embargo, las gotitas que contienen el virus no son de calibre muy pequeño, y no quedan en suspensión en el aire. De hecho hay indicios de que la transmisión por esta vía no alcanza más allá de un metro del paciente enfermo. Más importante es, quizás la transmisión a través de las manos y los objetos contaminados con secreciones. El VRS se mantiene viable en la superficie de los objetos, durante un tiempo que oscila desde 20 minutos hasta 6 horas, dependiendo de la naturaleza de los mismos. El lavado de manos constituye, pues, la medida preventiva principal.

PARTE 5

Recomendaciones vacunales en situaciones especiales



5.1

Vacunaciones en situaciones desatendidas



Oportunidades perdidas de vacunación

Javier Diez Domingo

Entre los motivos más importantes en países desarrollados para no alcanzar coberturas vacunales máximas se encuentran *las oportunidades perdidas de vacunación*. Bajo este concepto se incluye el hecho de que un individuo con indicación de vacunar, y para el que no hay problema para administrarle la vacuna, acude a una consulta en un centro sanitario y no recibe todas las vacunas necesarias. En 1983, el «Expanded Programme on Immunization, Global Advisory Group» recomendó que se evaluara y buscaran modos de reducir estas oportunidades desaprovechadas de vacunación. Las causas de pérdida de esas oportunidades varían según se trate de niños o adultos y según las condiciones socio sanitarias. En general las más frecuentes son:

- No administrar simultáneamente todas las vacunas recomendadas.
- Falsas contraindicaciones de la vacunación.
- Utilización de viales multidosis, que no se abren para unos pocos niños.
- Problemas logísticos: falta de vacunas, de organización de las consultas, etcétera.

Algunos de estos motivos son raros en países desarrollados en los que se utilizan, por ejemplo, viales unidosis, y existe una organización del sistema que permite una buena planificación de las consultas y una correcta logística del reparto de vacunas, pudiendo ser más frecuente el rechazo familiar a las vacunas.

El impacto de las oportunidades perdidas de vacunación en la cobertura vacunal depende de otros factores relacionados; así una oportunidad perdida en personas que consultan frecuentemente tiene menor impacto que si lo hacen esporádicamente. Además las oportunidades perdidas de vacunación tienen mayor importancia en las áreas de cobertura vacunal baja. En estudios norteamericanos las oportunidades perdidas de vacunación suponen una disminución de la cobertura vacunal infantil entre el 4 y el 16%.

Algunos de los problemas que se pueden encontrar en países como España son (Tabla 1):

Tabla 1. Causas habituales de falta de aprovechamiento de oportunidades de vacunación (Tomada de Tregnaghi y Arístegui)

- Falsas contraindicaciones de las vacunas
- No detectar la necesidad de vacunar
- No disponer de la historia de vacunación del niño
- Desconocimiento de los calendarios de vacunación (por ejemplo intervalos prolongados entre dosis)
- No administrar varias vacunas simultáneamente
- Falsas creencias de los padres respecto a las vacunas
- No disponer de las vacunas necesarias
- Miedo injustificado a la vacunación

- No administrar varias vacunas en el mismo acto: la aparición de nuevas vacunas supone que los niños deben recibir varias inyecciones en la misma consulta. La administración en varias visitas de vacunas que pueden administrarse conjuntamente con la intención de «disminuir el sufrimiento» del niño ha demostrado que conlleva, más frecuentemente de lo esperado, la pérdida de dosis vacunales. Además, el modificar las pautas vacunales puede alterar la efectividad de las vacunas y aumentar el estrés padecido por el paciente al incrementar los actos vacunales.
- No evaluar el estado inmunitario del individuo: hoy en día una causa aún extendida de perder oportunidades de vacunar es la falta de detección de la necesidad de vacunar, y se da en todos los niveles asistenciales, en los centros de atención primaria, en las urgencias hospitalarias y en las hospitalizaciones. Existen familias que su único contacto con el sistema sanitario es a través de las urgencias del hospital y allí deben vacunarse. La efectividad de vacunar en urgencias hospitalarias se ha evaluado repetidamente, siendo el principal obstáculo para ello la ausencia de un registro de vacunación. En caso de que lo aporten y falten dosis vacunales, la aceptación de los padres a las vacunas en estas visitas es muy variable.
- La ausencia de una historia personal de vacunación debe solucionarse rápidamente mediante la introducción de los registros de vacunas en sistemas informáticos centrales, de forma que desde cualquier consulta se pueda disponer, durante las 24 horas del día, de las vacunas recibidas por un individuo.
- En el caso de que se detecten necesidades de vacunación, pueden no estar disponibles dosis de vacunas, y esto es frecuente en lugares donde no se vacuna de forma habitual como en las puertas de urgencias de los hospitales; por ello debería existir un pequeño almacén de vacunas en todos los centros médicos. Además debe evitarse que por falta de organización, los centros de vacunación se queden sin dosis de cualquier vacuna.
- La causa fundamental de las oportunidades desaprovechadas de vacunación son las falsas contraindicaciones de las vacunas. Se ha comentado previamente; pero conviene insistir en ellas (Tabla 2), dada la necesidad de desactivar falsas creencias, por la población general e incluso personal sanitario.

Tabla 2. Falsas contraindicaciones de la vacunación. (Tomada de Tregnaghi y Arístegui)

- Infección febril menor o diarrea moderada en un niño sano
- Tratamiento antimicrobiano en la actualidad
- Convalecencia de una enfermedad aguda, infecciosa o no
- Reacción (no anafiláctica) a una dosis previa de vacuna
- Prematuridad
- Madre o contacto íntimo embarazada
- Lactancia materna
- Antecedentes familiares de convulsiones
- Antecedentes familiares de acontecimientos adversos postvacunación
- Malnutrición
- Tratamiento de desensibilización alérgica

La presencia en un niño por otra parte sano de una infección menor o una diarrea moderada no va a modificar su respuesta inmune frente a una vacuna, ni va a incrementar los efectos adversos, ni prolongará los síntomas de la enfermedad que padece, hay, por tanto, que vacunar si acude para esto o si está pendiente de alguna dosis.

Dado que no existen vacunas bacterianas vivas, a excepción de la BCG, la administración de antibióticos no modificará la respuesta inmune ni prolongará los síntomas de la infección que indicó el tratamiento.

Son muy pocas las enfermedades agudas que provocan una disminución de la respuesta inmunitaria por lo que retrasar la vacunación por estar convaleciente lleva a desaprovechar la oportunidad que este proceso brinda para completar la situación vacunal del niño.

Los recién nacidos pretérmino presentan respuestas inmunitarias similares que los de a término en la misma edad cronológica para la mayoría de las vacunas consideradas dentro del calendario vacunal. Únicamente se tendrán en cuenta algunas consideraciones: la vacuna de la polio será la inactivada si a los dos meses todavía está hospitalizado para evitar la circulación del virus vacunal en la sala de neonatología; la vacuna de la hepatitis B no se administrará de forma precoz en menores de 2.000 g, excepto si ha nacido de una madre portadora del antígeno de superficie, en este caso se administrará al nacimiento y al mes de vida para protegerlo del alto riesgo de infectarse. Deberá entonces estudiar el estado inmunitario tras la vacunación completa por si fueran necesarias nuevas dosis de vacuna. El niño que no haya recibido ninguna dosis de vacuna se vacunará a los dos meses independientemente del peso.

Clásicamente se creía que los anticuerpos secretados por la leche materna podían interferir con la replicación del virus de la polio oral en el intestino, y se adoptaban medidas horarias restrictivas que dificultaban la vacunación en la consulta. Hoy no se considera que la lactancia materna interfiera con ninguna vacuna por lo

que se pueden administrar inmediatamente antes o después de la toma de pecho. De la misma forma, no hay mayor peligro de contagio de la madre que está lactando a su hijo.

Existe, además, un exceso de prevención hacia las vacunas por los efectos adversos que se les ha imputado. Se desaprovechan oportunidades por no vacunar a niños en contacto con embarazadas, para prevenir su contagio, siendo que hoy en día hay un buen número de vacunas aconsejadas a las embarazadas (difteria, tétanos, gripe), incluso las vacunas con virus vivos atenuados son muy poco infectantes para la embarazada, y nunca han demostrado que afecten al feto.

Un antecedente de una reacción adversa leve o moderada tras una dosis previa de vacuna, o una reacción alérgica no anafiláctica, no indica que se vaya a repetir y no contraindica nuevas dosis de vacuna.

Una duda frecuente reside en la coincidencia de una vacuna con una dosis de desensibilización antialérgica. No se ha demostrado que la administración parenteral de los antígenos presentes en la inmunoterapia modifique la respuesta inmunitaria a una vacuna, por tanto se pueden administrar con relativo poco espacio de tiempo. En caso de coincidencia en el mismo acto médico, se recomienda retrasar la inmunoterapia, ya que si se administran conjuntamente se puede imputar a la vacuna una reacción alérgica que es más frecuente tras la inmunoterapia.

Por todo ello debe conocerse las verdaderas contraindicaciones de las vacunas, que son muy escasas.

Una reacción alérgica leve o una urticaria moderada tras una dosis previa de vacuna o a algún componente de la vacuna (proteína de vaca, huevo, etcétera) no contraindican la vacunación. Únicamente una **reacción anafiláctica** contraindicaría la vacuna por el alto riesgo vital que supondría una nueva anafilaxia. También una **enfermedad aguda moderada o grave**, con o sin fiebre, indicaría retrasar la vacunación.

Las vacunas con virus vivos atenuados están contraindicadas en sujetos con una **inmunosupresión**, bien congénita, adquirida o terapéutica, o bien si el sujeto convive con un familiar inmunosuprimido. En estos casos se vacunará de la polio con vacuna inactivada (VPI), se contraindicará la vacuna de la varicela, y la vacuna del sarampión se evaluará su administración según la situación epidémica de la sociedad y el estado inmunológico del niño.

Vacunar a la embarazada con una vacuna de virus vivos atenuados debe evitarse por el peligro potencial de provocar una embriopatía o fetopatía, aunque la experiencia creciente en casos de mujeres que se han vacunado desconociendo su estado de gestación, va mostrando que no hay riesgo fetal. La vacunación con vacuna de la rubéola en una mujer embarazada no es indicación de aborto terapéutico.

Recomendaciones para no desaprovechar oportunidades de vacunación

Es responsabilidad de los profesionales reducir las oportunidades perdidas de vacunación, para ello puede ser necesario aumentar los conocimientos del tema e introducir cambios en las prácticas y actitudes de trabajo.

- Investigar la situación inmunitaria de cada persona que acuda a un centro sanitario.
- Reconsiderar la estrategia de vacunar únicamente en las consultas programadas. Cualquier visita es buena.
- Utilizar vacunas combinadas.
- Contar con puntos de vacunación de fácil acceso y con escasa espera.
- No se requiere la exploración completa por parte del pediatra de un niño sano para vacunar.
- Asegurar el suministro adecuado de vacunas en todos los centros sanitarios.
- Educar a todos los profesionales sanitarios sobre la práctica de la vacunación, con información objetiva para que sean capaces de contrarrestar los temores a las vacunas y los falsos argumentos de los grupos de presión antivacunas.
- Proporcionar información veraz a los individuos y a los padres de menores.
- Divulgar periódicamente datos sobre las oportunidades perdidas de vacunación a todos los centros sanitarios.
- Llevar a cabo programas comunitarios de formación sobre la importancia de la vacunación para eliminar las creencias erróneas y las falsas contraindicaciones.
- Aceptar únicamente las contraindicaciones verdaderas
- Utilización de procedimientos precisos de registro.

Bibliografía

- BALL TM, SERWINT JR. «Missed opportunities for vaccination and the delivery of preventive care». *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 858-861
- Centers for Disease Control and Prevention. «General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians». *MMWR* 2002; 51:(No.RR-2))1-34.
- CUNNINGHAM SJ. «Providing immunizations in a pediatric emergency department: underimmunization rates and parental acceptance». *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 255-259.
- DERAUF DD, DERAUF DC. «Missed immunization opportunities». *Pediatrics* 1993; 92: 635-636.
- HUTCHINS SS, JANSEN HAFM, ROBERTSON SE. «Missed opportunities for immunization. Review of studies from developing and industrialized countries». *Bull WHO* 1993; 71: 549-560.
- LUMAN ET et al. «Timeliness of childhood immunizations». *Pediatrics* 2002; 110: 935-938.
- PRISLIN R, SAWYER MH, DE GUIRE M, BRENNAN J, HOLCOMB K, NADER PR. «Missed opportunities to immunize». *Psychosocial and practice correlates. Am J Prev Med* 2002; 22: 165-169.
- SZILAGYI PG, RODEWALD LE. «Missed opportunities for immunizations: A review of the evidence». *J Public Health Management Practice* 1996; 2: 18-25.

TREGNAGHI M, ARISTEGUI J. «Oportunidades de vacunación desaprovechadas». *Vaccines: Children & Practice* 2000; 3: 37-39.

ZIMMERMAN RK, SCHLESSELMAN JJ, BAIRD AL, MIECZKOWSKI TA. «A national survey to understand why physicians defer childhood immunizations». *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 657-664.

Recursos en Internet

<http://www.aev.es/aev/html/congresos/icongreso/ponencias/Diez.pdf>

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Display&dopt=pubmed_pubmed&from_uid=11897460

Preguntas

¿Se alcanzan coberturas vacunales superiores con la vacunación en la escuela?

Con los datos aportados hasta ahora en la bibliografía no se puede afirmar, existe una carencia importante de estudios bien diseñados para comprobarlo, sin embargo hay buena cantidad de pruebas que de forma indirecta sugieren que las coberturas vacunales que se alcanzan al vacunar en el colegio es superior a las alcanzadas, en los preadolescentes, en los centros de vacunación. No obstante, incluso si no se supera la cobertura vacunal, la eficiencia de esta práctica es posiblemente superior.

¿Se puede impedir la escolarización de un niño no vacunado?

No. La vacunación en España es voluntaria, por lo que no se puede coaccionar a ningún sujeto a vacunarse. El certificado de vacunación escolar se ha mostrado como una herramienta muy eficaz para incrementar las coberturas vacunales, ya que hace que se revise el calendario de vacunaciones y se vacune a aquellos sujetos que no han recibido las vacunas por olvido, y es por ello por lo que se solicita.

¿Sería conveniente tener las vacunas que se administran rutinariamente a los niños en las puertas de urgencia de los hospitales?

La vacunación en urgencias de los hospitales no ha demostrado ser de gran efectividad para incrementar coberturas vacunales. Sin embargo actualmente en España se está observando que gran cantidad de sujetos, fundamentalmente inmigrantes, utilizan las urgencias hospitalarias como único contacto con el sistema sanitario. Son los Servicios de Salud Pública de cada Comunidad Autónoma quien debe evaluar la recomendación de esta práctica, pero como sanitarios sí que debemos inquirir el estado vacunal de cada niño que visitamos, tanto en urgencias hospitalarias como en los Centros de Salud, y recomendar la vacunación, tanto verbalmente como por escrito.

Estrategias para incrementar la cobertura vacunal

José Antonio Navarro Alonso

A pesar de disponer de eficaces medidas preventivas, las enfermedades inmuno-prevenibles en los niños, en los adolescentes y en los adultos aún representan una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en España. El éxito de los programas de vacunación es esencial para que las inmunizaciones sigan siendo una de las más efectivas medidas de intervención en salud y contribuyan al aumento de las expectativas de vida. Como parte de estos programas, es fundamental la captación de los beneficiarios de la prestación, máxime cuando, actualmente, asistimos a una gran paradoja: el propio éxito de los programas de vacunación ha sido su peor enemigo. Las enfermedades que evitan las vacunas ya no sirven como recordatorio para estimular la inmunización. Si, además, aumenta en la población la sensibilidad acerca de la seguridad vacunal, y como consecuencia proliferan los grupos contrarios a la inmunización, los gestores de los programas tendrán que prestar especial atención a mantener las actuales estrategias de captación e incluso a poner en marcha otras acordes a las nuevas necesidades.

La situación actual de la interrelación enfermedad, vacunas y seguridad vacunal quedó perfectamente descrita por David Salisbury: *«si se teme a la enfermedad pero no a las vacunas, el argumento provacunación está claro. Si no se teme ni a una ni a otra, la vacuna se puede recibir por inercia. Pero cuando no se teme a la enfermedad, pero sí a las vacunas, se rechazará la inmunización»*.

Los profesionales de la salud en cualquier ámbito de atención, con la calidad de su trabajo y con su actitud positiva frente a la vacunación, juegan un papel trascendental en el éxito de los programas. Ciertamente, son el colectivo que más puede influir en la decisión de vacunar de un padre o de un adulto. Su labor adquiere especial relevancia en un momento en el que se precisan altas coberturas de vacunación para llegar a erradicar algunas enfermedades infecciosas. Se dispone de evidencias que apoyan que las prácticas habituales de los proveedores de servicios suponen una barrera a la inmunización más importante que las actitudes de los receptores.

Sea cual sea la estrategia que se utilice para mejorar las coberturas de vacunación tendrá que ir encaminada a que el personal al cuidado de la salud pase de un estado de despreocupación (bajas coberturas de inmunización en su ámbito de trabajo) a otro en el que tengan conciencia de la situación, estén preocupados, informados, motivados para cambiar, prestos a ensayar nuevas estrategias y capaces de mantener este nuevo «status».

Para conseguir este cambio en las actitudes puede ser útil un enfoque que tenga en cuenta la: a) Evaluación de las coberturas vacunales de los proveedores públicos y privados, b) Retroalimentación de la información diagnóstica generada para mejorar los servicios, c) Incentivos o reconocimiento para mejorar el rendimiento, y d) Intercambio de la información, acerca de los niveles de cobertura y de los mecanismos para incrementarla, entre los proveedores (ERIC) (Tabla 1).

Tabla 1. Líneas generales para aumentar la cobertura de vacunación (ERIC)

Acción	Características
Evaluación	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de registros de vacunación para determinar la cobertura de un grupo definido • Diagnóstico de problemas potenciales
Retroalimentación	<ul style="list-style-type: none"> • Información a los proveedores sobre sus actuaciones • La retroalimentación crea el estímulo necesario para los cambios conductuales
Incentivos y reconocimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Recompensas extrínsecas • Incitan a pasar a la acción • Potentes motivadores
Intercambio	<ul style="list-style-type: none"> • Permite el acceso a más experiencias de las que un individuo puede acumular • Motiva a mejorar • Coordina esfuerzos y recursos

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Immunization strategies for health care practices and providers. In: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases (The Pink Book). 7th edition. Washington DC: Department of Health and Human Services. Public Health Foundation.: 23-38.

Aunque las coberturas vacunales obtenidas en España son muy satisfactorias (Tabla 2) es importante no confiarse y mantener activos los sistemas y actuaciones que permitan incrementarlas, si es posible. Dado que las vacunaciones no son obligatorias en España, se revisarán en el ámbito de la Atención Primaria y de la Especializada las intervenciones destinadas a mejorar la cobertura de vacunación: a) aumentar la demanda de vacunas por parte de la comunidad, b) mejorar los accesos a

Tabla 2. Porcentaje de coberturas de vacunación (series básicas). Total Nacional, 1992-2002

Niños de 0 a 12 meses

Vacunas	Años										
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Poliomielitis	84,8	87,9	88,1	90,7	91,0	94,0	95,0	95,2	95,0	96,2	98,23
DTP	83,8	87,4	87,6	90,2	90,0	94,0	94,6	95,1	95,0	96,3	98,02
Hib							81,6	92,1	92,0	96,0	97,91
Meningococo C										86,7	97,78

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo (<http://www.msc.es/salud/epidemiologia/home.htm>)

los servicios de vacunación, y c) diseñar estrategias «ad hoc» por parte de los proveedores de servicios.

Estrategias en atención primaria

La Atención Primaria es uno de los puntales del sistema sanitario en lo que concierne a la vacunación, tanto por su accesibilidad como por el estrecho conocimiento que tienen de la población adscrita a su centro. En el Equipo es muy importante que exista la figura del «responsable de vacunaciones» que tendrá como misiones: coordinar la formación de los profesionales y difundir las novedades en los calendarios, elaborar protocolos de vacunación o distribuir los que provengan de los servicios centrales, ser el referente del centro en la relación con esos servicios, gestionar pedidos, existencias y la «cadena del frío», contactar con el estamento educativo en el caso de las vacunaciones escolares, con el de servicios sociales para las vacunaciones de los ancianos, mantener el equipo básico de reanimación, actualizar los sistemas de registro, identificar y diseñar estrategias de captación de los grupos de alto riesgo (marginados e inmigrantes) y elaborar y difundir las evaluaciones periódicas. El resto del personal del centro también debe de estar implicado en el programa, tanto el no sanitario proporcionando información básica y derivando correctamente, como el sanitario fomentando en su ámbito de actuación, especialmente en las consultas oportunistas, las políticas de vacunación. Las normas elementales consensuadas por diversas asociaciones para mejorar las prácticas de vacunación se exponen en la **Tabla 3**.

En general, los integrantes del equipo deberán diseñar estrategias para:

Aumentar la demanda comunitaria (Tabla 4)

Lo que se intenta es motivar a la población para que tanto ellos como los niños que estén a su cargo reciban las vacunas correspondientes. Probablemente se tendrá que incidir muy especialmente en la población adolescente y adulta en la que la percepción del riesgo es menor que en otros segmentos de población.

Tabla 3. Normas para mejorar las prácticas de vacunación pediátrica

- Adecuar el número de centros de vacunación
- No imponer barreras ni requisitos innecesarios para la recepción de vacunas
- Aprovechar cualquier encuentro para la vacunación
- Formar y educar a padres y tutores en vacunación
- Antes de vacunar interrogar sobre las posibles contraindicaciones
- Informar sobre riesgos de no vacunar *versus* beneficios de la vacunación
- No vacunar en casos de contraindicaciones verdaderas
- Administrar en el mismo acto las vacunas previstas
- Mantener registros de vacunación
- Coordinar citas de exámenes de salud con las de las vacunas
- Informar inmediata y detalladamente de las presuntas reacciones adversas postvacunales
- Instalar un sistema de «alerta» («reminder/recall»)
- Seguir escrupulosamente los procedimientos y protocolos
- Evaluar coberturas y revisar los registros de vacunación semestralmente
- Trabajar con métodos orientados al cliente y a la comunidad
- Administrar las vacunas por parte de personal capacitado
- Recibir información y entrenamiento constantemente sobre prácticas de inmunización

Fuente: Orenstein W, Hinman A, Rodewald L. Public health considerations- United States. In: Vaccines. Plotkin and Orenstein ed. 3rd ed. W B Saunders Co. Philadelphia 1999: 1006-1032

Tabla 4. Medidas para aumentar la demanda comunitaria

Formación de vacunadores y educación del público

- Sistemas de «alerta»
- Incentivos al paciente o a la familia
- Carnés de vacunaciones

Mejora del acceso a los servicios de vacunación

Estrategias «ad hoc» del proveedor

Al objeto de aumentar la demanda, es preciso:

—Formación de los proveedores y educación para la salud en la comunidad y en las consultas. Debido a que los proveedores de servicios desempeñan un papel clave en la demanda de la vacunación, éstos poseerán una sólida formación en Vacunología, en las características de la enfermedad que previenen, en su epidemiología local, regional y nacional, en las indicaciones, contraindicaciones, posología, interacciones, en los efectos adversos atribuidos y en la comunicación de los riesgos asociados a la vacunación. Respecto a la educación al usuario, lo que se pretende es proporcionar información y conocimientos de tal manera que éstos puedan modificar su comportamiento, favorecer su aceptación de las vacunas y demandarlas. Para ello, se integrarán contenidos de enfermedades inmunoprevenibles en los «curricula» escolares y se proporcionará información mediante actividades de educación en grupo en las consultas y mediante medios de comunicación y audiovisuales («posters», folletos, videos...). (Tabla 5)

Tabla 5. Actividades de formación y educación

Formación de vacunadores

- Características de la enfermedad
- Epidemiología local, regional y nacional
- Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y posología
- Seguridad vacunal y comunicación de riesgos vacunales

Educación de la población

- Educación para la salud en la escuela
- Educación en grupo
- Medios audiovisuales («posters», folletos, videos)
- Consentimiento informado

En este sentido es muy importante que el cliente que acepte la vacunación lo haga con conocimiento previo de la enfermedad, de la seguridad de la vacuna que va a recibir (consentimiento informado) y de los riesgos a los que se somete él mismo o los que están a su cargo en caso de rechazar la vacunación.

Mención especial merece la población inmigrante, debido al importante aflujo de ésta que se registra últimamente. No solamente deberemos de preservar la salud de nuestros ciudadanos sino también evitar en los inmigrantes el padecimiento de enfermedades infecciosas que pueden ser prevenidas por vacunas, pero que no están incluidas en los calendarios de vacunación de sus países de origen. La captación puede abarcar muchas estrategias teniendo presente que muchos de ellos proceden de culturas distintas y no comparten nuestro idioma. En la **Tabla 6** se exponen diversas maneras de acceder a esta población.

Tabla 6. Estrategias de captación para población inmigrante

Vacunadores

- Conocimiento de calendarios de los países de origen
- Existencia de protocolos de vacunación en ausencia de documentación
- Revisión del estado inmunitario y aprovechar cualquier contacto con el sistema sanitario
- Administrar múltiples vacunas en mismo acto (triple vírica, Td)

Clientes*

- Captación en las maternidades («screening» metabólico)
- Carta de presentación del Programa
- Certificados de vacunación en la escolarización
- Cuestionario prevacunacional

Organizaciones no gubernamentales

- Estímulos al cumplimiento del calendario vacunal

* Edición en varios idiomas

—Sistemas de «recordatorio» a los miembros de la población diana registrados en el equipo. Mediante llamadas telefónicas, cartas, etcétera, se debe recordar a la población la conveniencia de la vacunación, bien antes de la fecha prevista o bien transcurrida la misma. Para ello, es muy conveniente disponer de un sistema de registro que a nuestra solicitud proporcionara un listado de las vacunaciones pendientes. Lo ideal sería contar con un sistema informatizado que además permitiera el cálculo de coberturas, evaluar la introducción de nuevas vacunas, registrar los efectos adversos, gestionar el suministro de vacunas e integrarse con otros sistemas (Enfermedades de Declaración Obligatoria) (Tabla 7).

Tabla 7. Ventajas de los sistemas informatizados de registro de vacunación

- Establecer sistemas de alerta («reminder/recall»)
- Cálculo de coberturas
- Registro de efectos adversos
- Gestión de vacunas
- Integración con otros sistemas

—Incentivos familiares o al paciente. Asumiendo que los receptores de la vacuna se verán motivados para demandarla, se podría plantear un sistema de incentivos como motivación extrínseca, bien positivos (juguetes, cuentos...) como negativos (certificados de vacunación para la percepción de ayudas familiares...).

—Carnés de vacunación. Los registros personales de vacunación pueden mejorar las coberturas de vacunación en los clientes aumentando el conocimiento y la demanda de vacunas o reduciendo las oportunidades perdidas de vacunación.

Mejorar el acceso a la recepción de vacunas

La mejora se llevaría a cabo bien en el marco de los centros sanitarios, en las visitas domiciliarias o a centros de trabajo y en las escuelas, de modo que aumentara la disponibilidad de recepción de vacunas.

Tabla 8. Intervenciones para mejorar el acceso a la vacunación en el ámbito sanitario

- Reducir distancias entre núcleo poblacional y puesto de vacunación
- Incrementar o modificar horarios
- Reducir los trámites administrativos
- Garantizar permanentemente el suministro de vacunas
- Promover la vacunación fuera de la atención primaria
- Promover la vacunación fuera de los dispositivos específicos de vacunación

En el ámbito sanitario las intervenciones irían encaminadas a reducir las distancias entre el núcleo de población y el centro de vacunación, incrementar o modificar el horario de las consultas de vacunación, reducir los trámites administrativos (posibilidad de vacunarse sin exigir carnés o tarjetas de vacunación...), garantizar permanentemente el suministro de vacunas y promover la administración de vacunas fuera de la atención primaria (urgencias, consultas externas o de especialidades) o de los dispositivos específicos de vacunación (Tabla 8). En aquellas se puede aprovechar para administrar vacunas en función del motivo y tipo de consulta que se demande («vacunación oportunista») (Tabla 9).

Tabla 9. Intervenciones según tipo y circunstancias de la consulta

Circunstancia	Tipo de vacuna
Salas de urgencias	Antitetánica y antidiftérica Antineumocócica si mayor de 65 años o menor con riesgo Antigripal en temporada si mayor de 65 años o menor con riesgo Vacunas rutinarias de la infancia
Consultas de obstetricia	Triple vírica tras el parto Antigripal en 2.º o 3.º trimestre de gestación
Consultas externas	Antitetánica y antidiftérica Antineumocócica si mayor de 65 años o menor con riesgo Antigripal en temporada si mayor de 65 años o menor con riesgo Vacunas programadas pretrasplante Vacunas rutinarias de la infancia
Consultas de cirugía	Antineumocócica, antihaemophilus y antineumocócica antes de la esplenectomía
Consultas de dispensación de opiáceos	Hepatitis A y B
Consultas del «SIDA»	Hepatitis A y B Antitetánica y antidiftérica

Las visitas domiciliarias suponen una excelente oportunidad para proceder a la vacunación debido al contacto estrecho que se establece entre el proveedor y el cliente. En éstas se puede incidir en la educación, evaluación del calendario, remisión al centro para recibir la vacuna o bien administrársela «in situ» a convivientes y trabajadores (ancianos institucionalizados, niños con minusvalías, residencias de personas «sin techo»...).

La vacunación en las escuelas ha supuesto una excelente estrategia en España para aumentar las coberturas en la población de los últimos niveles educativos, especialmente con motivo de las campañas extraordinarias de vacunación (meningitis C, triple vírica...), siempre con consentimiento escrito de los padres o tutores. Se puede aprovechar la visita a los centros docentes para fomentar actividades de educación para la salud y para revisar y vacunar a los docentes e incluso a los padres.

En los centros de trabajo se puede proceder a administrar vacunaciones específicas del tipo de hepatitis B y gripe en trabajadores de servicios esenciales (policía, bomberos, sanitarios...).

Estrategias «ad hoc» del proveedor

El dispensador de servicios de vacunación puede recurrir a una serie de intervenciones como los recordatorios a los clientes por carta, mensajes SMS al teléfono móvil, correo electrónico o teléfono, la realización de «días o semanas de vacunación», ofrecer la posibilidad de consultar la situación vacunal de cada individuo por la Web, la inserción de apartados específicos de vacunación (calendarios, viajes internacionales, vacunación del adulto, de la embarazada...) en la Web de la Administración y la oferta a las agencias de viajes de publicitar los requisitos para cada país y los puntos de vacunación existente en la comunidad.

Estrategias en atención hospitalaria

En el ámbito hospitalario no solamente se tiene que promover la vacunación de los usuarios que acuden por problemas de salud, sino también la de los trabajadores del centro para conseguir un triple objetivo: evitar el padecimiento de la enfermedad, evitar la transmisión a pacientes que pudieran presentar, por su delicado estado de salud, complicaciones graves asociadas al padecimiento y proteger la salud del trabajador que presente unas circunstancias específicas de base que lo hagan más susceptible o con mayores posibilidades de complicaciones.

Se planteará una vacunación oportunista de los usuarios de los distintos servicios del hospital: urgencias, plantas de obstetricia (triple vírica en el puerperio), consultas externas y plantas de medicina-pediatría-cirugía (antineumocócica y antigripal para los afectos de enfermedades cardiopulmonares crónicas, antineumocócica, antihæmophilus influenzae b y antimeningocócica pre-esplenectomía) (Tabla 9).

Los trabajadores sanitarios suponen un grupo particularmente vulnerable por la escasa adherencia a los programas de vacunación. Entre los motivos que explican esta paradoja destacan: a) escasas percepción del riesgo de enfermar o de padecer complicaciones, b) confianza en su sistema inmunitario, c) reservas sobre la bondad o la seguridad de las vacunas, y d) identificación de los programas de vacunación con la infancia, no con la edad adulta.

Las estrategias de captación van dirigidas a mantener un registro de vacunación individualizado para cada trabajador sanitario y disponer de una política de actualización de los calendarios («catch up»), centralizadas, si ello es posible, en una Unidad de Vacunaciones (**Tabla 10**).

Tabla 10. Ámbito de vacunación en el hospital

- Vacunación del personal
- Vacunación de los enfermos
- Vacunación según servicios
- Vacunación según grupos de riesgo
- Vacunación según intervenciones sanitarias
- Puesto de vacunación

Fuente: Oromí J, Vaqué J. Estrategias vacunales en el hospital. En: Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Salleras Ll ed. Masson. Barcelona 1998: 657-661

En el registro individualizado se hará constar la historia del padecimiento documentado de una enfermedad inmunoprevenible, la historia vacunal y la serología específica si fuera el caso, y estará orientado al tipo de trabajo y al área donde lo desempeña (maternidad, hematología, prematuros, lactantes...).

Las políticas periódicas de «catch up» irán destinadas a los trabajadores sanitarios ya empleados, a los de nuevo ingreso y a los estudiantes, así como a los trabajadores no sanitarios (limpieza, «catering»...), para lo que se dispondrá de protocolos y de materiales educativos respecto de las enfermedades que previenen y de las características de cada vacuna. La realización de seminarios o mesas de trabajo previo al inicio de las campañas de vacunación puede aumentar la sensibilización de los trabajadores.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Committee on Community Health Services and Committee on Practice and Ambulatory Medicine. «Increasing immunization coverage». *Pediatrics* 2003; 112: 993-996.
- CAMPINS M, TORRES M, BAYAS J, SERRA C, BRUGUERA M. «La vacunación del personal sanitario». *Med Clin (Barc)* 1999;113: 583-591
- Centers for Disease Control and Prevention. «Immunization strategies for health care practices and providers». In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases (The Pink Book)*. 7th edition. Washington DC: Department of Health and Human Services. Public Health Foundation 2002: 23-38
- Centers for Disease Control and Prevention. «Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Programmatic Strategies to Increase Vaccination Rates - Assessment and Feedback of Provider-Based Vaccination Coverage Information». *MMWR* 1996; 45(10); 219-220

- Centers for Disease Control and Prevention. «Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics, and the American Academy of Family Physicians: Use of reminder and recall by vaccination providers to increase vaccination rates». MMWR 1998; 47:715-717.
- Centers for Disease Control and Prevention. «Vaccine-preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents, and adults. A report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services». MMWR 1999; 48 (RR-8): 1-23
- Centers for Disease Control and Prevention. «Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». MMWR 2001; 50:18.
- GELLIN B, MAIBACH E, MARCUSE E. «Do parents understand immunizations? A national telephone survey». Pediatrics 2000; 106: 1097-1102
- GENÉ J, MARTÍN ZURRO A. «Estrategias de integración de las vacunaciones en atención primaria». En: Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones, 2.^a edición. Salleras Ll ed. Masson. Barcelona 2003: 813-817
- LINKINS R, FEIKEMA S. «Immunization registries: the cornerstone of childhood immunization in the 21st century». Pediatr Ann 1998; 27: 349-354
- LUTWICK S. Cumplimiento de la vacunación en niños. Clínicas Pediátricas de Norteamérica (ed. esp.) 2000; 2: 462-469
- NAVARRO ALONSO J, BERNAL GONZÁLEZ P, ÑIGUEZ CARBONELL, J. «Analysis of factors influencing vaccine uptake: perspectives from Spain». Vaccine 2002; 20: S13-S15
- ORENSTEIN W, RODEWALD L, HINMAN A. «Immunization in the United States». In: Vaccines. Plotkin and Orenstein ed. 4th ed. W B Saunders Co. Philadelphia, 2004: 1357-1387
- VAQUÉ J, RAMÓN JM. «Estrategias de integración de las vacunaciones en atención hospitalaria». En: Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones, 2.^a edición. Salleras Ll ed. Masson. Barcelona 2003: 819-824
- PICAZO J. «Estrategias de vacunación». En: Guía práctica de vacunaciones 2002. Picazo J J, ed. Centro de Estudios de Ciencias de la Salud. Madrid 2002: 287-306
- SANTOLI J, SZILAGY P, RODEWALD L. «Barriers to immunization and missed opportunities». Pediatr Ann 1998; 27: 366-374
- SHEFER A, BRISS P, RODEWALD L, BERNIER R, STRIKAS R, YUSUF H et al. «Improving immunization coverage rates: An evidence-based review of the literature». Epidemiol Rev 1999; 21: 96-142

Recursos en Internet

- <http://www.aev.es/aev/html/congresos/icongreso/ponencias/Camara.pdf>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR4808.pdf>
- <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0040662/m0040662.asp#head00100000000000>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4901a2.htm>
- <https://www.docsimmunize.org/immunize/cdcmanual/Chapter03/Chapter03.asp>
- <http://www.aap.org/policy/s060014.html>
- <http://www.thecommunityguide.org/vaccine/vpd-ajpm-recs.pdf>
- <http://www.msc.es/salud/epidemiologia/home.htm>
- http://www.childrensvaccine.org/files/Pink_Book_ImmStrategies.pdf

Preguntas

¿Es conveniente crear la figura del responsable de vacunaciones en un Centro de Salud?

En un programa comunitario de vacunaciones es imprescindible la figura del «responsable» en todos los puestos de vacunación. Sus funciones más destacables serían: coordinar la formación de los profesionales, difundir las novedades en los calendarios, elaborar protocolos de vacunación o distribuir los que provengan de los servicios centrales, ser el referente del centro en la relación con esos servicios, gestionar pedidos, existencias y la «cadena del frío», contactar con el estamento educativo en el caso de las vacunaciones escolares y con el de servicios sociales para las vacunaciones de los ancianos, mantener el equipo básico de reanimación, actualizar los sistemas de registro, identificar y diseñar estrategias de captación de los grupos de alto riesgo (marginados e inmigrantes) y elaborar y difundir las evaluaciones periódicas.

¿Qué estrategias pueden favorecer la captación para los Programas?

Las estrategias son varias y dependerán de las características de la zona en la que se desarrolla nuestro trabajo. Básicamente serían: aumentar la demanda comunitaria, mejorar el acceso a la recepción de vacunas y diseñar actividades específicas en función del perfil de la población.

¿Cuáles son las estrategias de captación de la población inmigrante?

Las estrategias pasarían por las actividades propias de los vacunadores, por actuaciones específicas sobre los inmigrantes y por la cooperación con las Organizaciones no Gubernamentales.

Niños no vacunados: pautas aceleradas

*José María Corretger Rauet
Romá Baraibar Castelló*

Cuando la ausencia de vacunaciones se limita a alguna en concreto, la estrategia vacunal a seguir se adaptará a cada caso particular, tal como se ha descrito en el capítulo de Calendarios vacunales incompletos.

El incumplimiento de la totalidad del calendario de vacunaciones sistemáticas exige su recuperación completa acelerada, administrando el máximo número de vacunas posibles en una misma sesión. Al diseñar las estrategias de rescate adecuadas, deben conocerse: a) las exigencias vacunales de cada edad, b) las características de los preparados a administrar y c) las diferencias de los intervalos a guardar en relación con las edades en que se proceda a la inmunización. En la **Tabla 1** se recogen estos aspectos, algunos de los cuales conviene resaltar:

- El número de dosis requeridas para determinadas vacunas puede disminuir con la edad; por ejemplo, las de vacunas contra la difteria y tétanos (**Tabla 1**)
- Los intervalos recomendados entre sucesivas dosis de una vacuna pueden precisar una reducción o su ampliación. Por ejemplo, se prolongan, para la DTPa, a partir de la segunda dosis a aplicar en niños de dos o más años de edad (**Tabla 1**)
- A partir de determinadas edades, las vacunas sistemáticas recomendadas pueden diferir de las aplicadas previamente con objetivos preventivos similares; por ejemplo, las vacunas dTpa o Td sustituyen a la DTPa a partir de los 7 años
- Al diseñar una estrategia de rescate, que comprende la administración simultánea de diversas vacunas, deben tenerse muy presentes las posibles incompatibilidades entre los distintos compuestos a emplear, evidenciadas o presuntas. Es un aspecto sujeto a constantes variaciones, acrecentadas por la constante comercialización de nuevas vacunas combinadas. Deben conocerse, o consultarse, sus fichas técnicas, para obtener el mayor beneficio de su administración (Ver capítulo de Intercambiabilidad, compatibilidad y simultaneidad de las vacunas).

La **Tabla 1** expone una guía para la planificación de las estrategias «catch-up» de vacunación para niños que no han recibido ninguna dosis. Es un esquema orientativo, cuya aplicación práctica puede diferir según circunstancias o los distintos preparados disponibles, aunque siempre priorizando la necesidad de una rápida actualización del calendario de inmunizaciones estipulado para cada edad. Para más detalles, consultar los capítulos dedicados a cada inmunización.

Tabla 1. Calendario acelerado de inmunizaciones sistemáticas en niños no vacunados

Edad	Meses (a partir de la 1. ^a visita)							
	0	1	2	3	4	6	12	24
4 a 23 meses	DTPa Hib ⁽¹⁾ VPI HB MCC ⁽²⁾ SRP ⁽³⁾	DTPa Hib VPI HB MCC	DTPa Hib VPI MCC			HB	DTPa Hib VPI	
2 - 6 años	DTPa Hib VPI HB MCC SRP	DTPa VPI HB SRP	VPI			HB	DTPa ⁽⁴⁾ VPI ⁽⁴⁾	DTPa VPI
7 - 18 años	HB SRP Td VPI	HB SRP Td VPI				HB	Td VPI	

(1) Según edad de inicio de la vacunación: < 12 meses, 3 dosis; 12-14 meses, 2 dosis; > 15 meses, 1 dosis

(2) Según edad de inicio de la vacunación: < 6 m, 3 dosis; 6-11 m, 2 dosis, > 12 m, 1 dosis

(3) A partir de los 12-15 meses

(4) A los 8-12 meses de la 2.^a dosis

Bibliografía

MORAGA FA. «Compliance with vaccination schedules: how many shots are too many?». *Vaccines: children & practice* 2002; 5: 43-45.

ZUBIZARRETA R. «Calendarios acelerados de vacunación». En: I^{er} Symposium Intercongresos de la Asociación Española de Vacunología. Madrid, Marco gráfico 2002: 19-31.

Recursos en Internet

<http://www.aev.es/ae/html/congresos/iicongreso/pdf/zubizarreta.pdf>

Calendarios vacunales incompletos y estrategias de rescate («catch-up»)

*José María Corretger Rauet
Josep Vidal Tort*

Las vacunas, no sólo deben administrarse adecuadamente en los plazos fijados, sino que deben registrarse en los correspondientes carnets de vacunaciones. La inexistencia de su documentación escrita, así como la constatación de un programa incompleto de inmunizaciones, obliga a instaurar pautas correctoras. En estos casos se indicarán «estrategias de rescate o “catch-up”» apropiadas para cada vacuna, edad y situación.

1. Vacunación de niños que carecen de registros vacunales

—La información verbal sobre la recepción de vacunas no puede considerarse fiable: no suele corresponderse con una inmunidad real

—La ausencia de un registro escrito obliga a reiniciar el programa completo de vacunaciones sistemáticas correspondiente a cada edad: la posibilidad de administrar dosis adicionales no es de temer que incremente significativamente su reactividad.

—La pronta y correcta normalización del estado vacunal debe basarse en el conocimiento de las edades e intervalos mínimos de su aplicación; se recuerdan en las **Tablas 1 y 2**, adaptación, para los calendarios españoles, de las recomendadas recientemente por el ACIP en EE.UU.

—En general, será posible la administración simultánea de la mayoría de vacunas, siguiendo pautas aceleradas, como se indica más adelante para niños que no han recibido ninguna vacunación, con el objeto de prevenir posibles omisiones futuras.

Tabla 1. Inicio tardío de vacunación. Niños de 4 meses a 6 años. Estrategias vacunales de rescate⁽¹⁾

Vacuna 1.ª dosis	Edad mínima 1.ª dosis	Intervalo mínimo entre dosis			
		1.ª a 2.ª dosis	2.ª a 3.ª dosis	3.ª a 4.ª dosis	4.ª a 5.ª dosis
DTPa ⁽²⁾	6 semanas	4 semanas	4 semanas	6 meses	6 meses ⁽²⁾
VPO/VPI	6 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas ⁽²⁾	
MCC	6 semanas	4 sem: si 1.ª dosis a < 5m 4 sem: si 1.ª dosis a 6-11m	4 sem: si 1.ª dosis a < 5 meses 4 sem: si 1.ª dosis a 6-11 meses	4 sem: si 1.ª dosis a < 5 meses	
Hib ⁽²⁾	6 semanas	4 sem: si 1.ª dosis a < 1 año 8 sem, última: si 1.ª dosis a 1-2 año No: si 1.ª dosis a ≥ 15 meses	4 sem: en < 1 año 8 sem, última: en ≥ 1 año, con 2.ª a < 15 meses No: si dosis previa a ≥ 15 meses	8 sem, última: niños 1-5 años, si 3 dosis a < 1a	
HB	RN	4 semanas	8 sem (16 sem post-1.ª dosis)		
SRP	1 año	4 semanas			

RN: recién nacido

- (1) Las vacunas parenterales de aplicación coincidente, deben administrarse con jeringas y agujas diferentes y en lugares anatómicos distintos y alejados
- (2) Ver texto

Tabla 2. Inicio tardío de vacunación. Niños de 7 a 18 años. Estrategias vacunales de rescate⁽¹⁾

Vacuna 1.ª dosis	Intervalo mínimo entre dosis		
	1.ª a 2.ª dosis	2.ª a 3.ª dosis	3.ª dosis a refuerzo
Td	4 semanas	6 meses	< 11 años / 1.ª dosis a < 1 año: 6 meses ≥ 11 años / 1.ª dosis a ≥ 1 año y 3.ª dosis a < 7 años: 5 años 3.ª dosis a ≥ 7 años: 10 años
VPI	4 semanas	4 semanas	4 semanas
HB	4 semanas	8 semanas (16 sem post-1.ª dosis)	
SRP	4 semanas		
Varicela ⁽²⁾	4 semanas		

- (1) Las vacunas parenterales de aplicación coincidente, deben administrarse con jeringas y agujas diferentes en lugares anatómicos distintos y alejados.
- (2) Dar 2 dosis a los adolescentes susceptibles de ≥ 13 años de edad.

2. Interrupciones y retrasos de las pautas vacunales

—Cuando el programa de inmunizaciones sistemáticas haya sufrido alguna interrupción o retraso, nunca debe reiniciarse: se proseguirá a partir de la última dosis documentada, siguiendo las pautas recomendadas para cada vacuna y edad, aunque los intervalos entre dosis previas hayan excedido los habituales. Sólo algunas vacunas de indicación selectiva (antirrábica, antitifoidea oral) pueden requerir, en ocasiones, su repetición completa (ver los capítulos correspondientes)

—Si son varias las vacunas interrumpidas, prácticamente siempre será posible administrarlas en una sola visita, facilitada por el uso de vacunas combinadas. La adopción de pautas aceleradas será la regla, para reducir el riesgo de nuevos retrasos e incorrecciones vacunales. No deben, de todos modos, ignorarse posibles incompatibilidades o problemas de intercambio entre los distintos compuestos a emplear.

—Como se ha recordado, los particulares programas «catch-up» de vacunación se planificarán de acuerdo con las vacunas omitidas y la edad de los niños a los que deban aplicarse. En la mayoría de ocasiones, se limitará a la administración de las dosis pendientes, con independencia del tiempo transcurrido desde la documentación de la última dosis recibida, hasta completar las dosis necesarias para asegurar su eficacia protectora (Tabla 3). De todos modos, algunas merecen un comentario aparte.

Tabla 3. Número de dosis vacunales recomendadas por edades para considerar correcta una inmunización sistemática

Edad / Años	Vacunas								
	D	T	P	Polio	Hib	MCC	HB	VNC7	SRP
< 2	4	4	4	4	1-3 ⁽¹⁾	1-3 ⁽²⁾	3	2-4 ⁽³⁾	1
2-6	4-5	4-5	4-5	4	1-3 ⁽¹⁾	1	3	1 ⁽³⁾	2
≥ 7	3	3		3		1	3		2

(1) N.º dosis, según edad inicio: < 12 meses, 3; 12-14 meses, 2; 15 meses – 5 años, 1. Ver texto

(2) N.º dosis, según edad inicio: < 6 meses, 3; 6-11 meses, 2; > 12 meses, 1.

(3) N.º dosis, según edad inicio: < 6 meses, 4; 7-11 meses, 3; 12-23 meses, 2; > 24 meses, 1.

a) Vacunación antitetánica

Es, en la práctica, la que plantea las necesidades más urgentes de su regularización. Salvo contraindicaciones contrastadas, se realizará mediante vacunas combinadas: DTPa hasta los 6 años de edad, Td a partir de los 7. Aunque en un futuro próximo esta última podría sustituirse por dTpa, hasta el momento no cuenta con su aprobación en la primovacunación, pero sí en la profilaxis de las heridas tetánicas. En la Tabla 4 se suman sus indicaciones y normas de aplicación.

Tabla 4. Vacunación antitetánica en niños incorrectamente inmunizados

Dosis previas	Años última dosis	Dosis indicadas	Dosis adicionales
≥ 3	< 10	—	A los 10 años de la última dosis y 1 dosis cada 10 años
	> 10	1	
2	< 5	1	
	> 5	2 (Intervalo: 1 mes)	
1	< 5	2 (Intervalo: 1 mes)	
	> 5	2 (Intervalo: 1 mes) + 1 al año	
Desconocidas Improbables	?	Pauta completa	

b) Vacunaciones contra la difteria y tos ferina

Los niños y adolescentes que no han recibido alguna de las dosis de las vacunas antidiftérica o antipertúsica recomendadas en el calendario de vacunaciones sistemáticas, deben completar su inmunización con preparados adecuados para cada situación y edad

1.º *Hasta los 6 años:*

—Niños que han sido vacunados completamente con DT en vez de DTP (puesto que no existen en España vacunas antipertúsicas monovalentes): se indicará la administración de 3 dosis de DTPa a intervalos de un mes y un máximo de 6 dosis vacunales totales. Los familiares deben ser informados de que la repetición de dosis puede incrementar algo su reactogenicidad local o general (fiebre)

—Niños que carecen de alguna dosis de DTP de la inmunización primaria: completar la primovacunación, administrando hasta 3 dosis de DTPa, a intervalos de un mes

—En cualquiera de los dos supuestos anteriores

—4.ª dosis de DTPa (de refuerzo) a los 15-18 meses de edad; o a los 6 meses de la 3.ª dosis de DTPa, como más tarde

—5.ª dosis de DTPa, los 3-6 años de edad, cuando la 4.ª dosis se haya administrado antes de los 4 años de edad, con un intervalo mínimo de un mes.

2.º *Mayores de 7 años y adolescentes*

—Dar un mínimo de 3 dosis de vacuna Td a todos los niños de estas edades que no hayan recibido una primovacunación completa. Los intervalos más recomendados son de un mes entre la 1.ª y 2.ª dosis y de 6 meses entre la 2.ª y 3.ª (**Tabla 2**)

—Dosis de refuerzo de Td con los intervalos expuestos en la **Tabla 2** y, posteriormente, cada 10 años, toda la vida

c) **Vacunación contra la poliomielitis**

Cuando deba completarse una inmunización antipoliomielítica, VPO y VPI son intercambiables. Pero, para asegurar una adecuada inmunogenicidad, debe distinguirse:

- Niños que han recibido previamente una serie de 3 dosis de VPO o de VPI: sólo es estrictamente necesaria una 4.ª dosis, de cualquiera de estas vacunas, cuando la 3.ª se ha administrado antes de los 4 años de edad
- Niños de cualquier edad a los que se les ha administrado 3 dosis vacunales bajo cualquier tipo de alternancia VPI / VPO: dar una 4.ª dosis, de vacuna VPI o VPO

d) **Vacunación contra el *Haemophilus influenzae* tipo b**

El establecimiento de un programa «catch-up» de vacunación frente al Hib se plantea, del mismo modo que para las demás inmunizaciones, ante retrasos o incumplimientos de los programas de vacunaciones sistemáticos. En estos casos, deberá completarse de acuerdo con las pautas recomendadas para cada ocasión y edad.

Pero la reciente constatación de aumentos en la frecuencia de enfermedades invasoras por el Hib en algunos países o áreas geográficas en las que se administra sistemáticamente la vacuna conjugada, ha obligado a considerar la posible necesidad de adoptar estrategias tipo «catch-up» ante el empleo de determinadas pautas inmunizantes. La reaparición de estas infecciones puede imputarse, en gran parte, a la progresiva disminución de los anticuerpos séricos inducidos por las vacunas en los 2 - 3 años que siguen a su aplicación; esta reducción podría ser mayor con el uso de algunas nuevas vacunas combinadas, menos inmunógenas para el Hib que las monovalentes, y por la instauración de estrategias que obvian las dosis de refuerzo. Para contrarrestarla, pueden ser aplicables diversas medidas:

- Generalizar la administración de 4 dosis vacunales, que incluyan una dosis de refuerzo a los 15 - 18 meses de edad. Algunos países en los que se ha detectado un incremento de enfermedades invasoras por Hib, aplican sólo 3

dosis en los primeros 4 meses de vida (Gran Bretaña) o dan el refuerzo antes del año de edad (Holanda). Está bien comprobado que una dosis de refuerzo a partir de los 12 meses de vida logra mantener un elevado título de anticuerpos protectores, sea cual sea el tipo de vacuna utilizada en la primovacuna

- Asegurar, asimismo, el cumplimiento de la pauta inmunizante completa a los niños de comunidades de elevado riesgo para enfermedades invasoras por Hib, un ejemplo de las cuales es la población esquimal de Alaska
- Instaurar campañas «catch-up» comunitarias de vacunación. Este modelo se adoptó en Gran Bretaña al iniciar la vacunación anti-Hib sistemática a los 2, 3 y 4 meses de edad: se ofreció una dosis vacunal a todos los niños de 1 a 4 años de vida, con resultados muy satisfactorios

e) Vacunación con vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7)

En mayo de 2003, los CDC han publicado recomendaciones para la vacunación con VNC7 de niños cuya inmunización previa haya sufrido retrasos o interrupciones. Su adaptación a los calendarios españoles actuales se considera en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Inicio tardío o interrupciones de la vacunación con VNC7. Estrategias vacunales de rescate

Edad 1.ª visita en meses	N.º de dosis previas de VCN7	Intervalos entre dosis sucesivas			Última dosis edad en meses
		1.ª a 2.ª	2.ª a 3.ª	3.ª a 4.ª	
2-6	0	1-2 m	1-2 m	1-2 m	12-15
	1	1-2 m	1-2 m		12-15
	2	1-2 m			12-15
7-11	0	2 m	2 m		12-15
	1-2 (a < 7 m edad)	≥ 2 m ⁽¹⁾			12-15 ⁽¹⁾
12-23	0	2 m	≥ 2 m		
	1 (a edad < 12 m)	2 m	≥ 2 m		
	1 (a edad ≥ 12 m)	≥ 2 m ⁽²⁾			
	2-3 (a edad < 12 m)	≥ 2 m ⁽²⁾			
24-59 (niños de riesgo)	< 3	≥ 2 m ⁽²⁾	≥ 2 m		
	3	≥ 2 m ⁽²⁾			

m: meses

(1) Mínimo 2 meses después de la última dosis

(2) Contados a partir de la dosis más reciente

3. Estrategias de rescate en campañas específicas de vacunación

En determinadas necesidades de vacunación se preconizan, además de las inmunizaciones sistemáticas, estrategias específicas:

- Estas intervenciones se pueden aplicar en campañas destinadas al control y eventual eliminación de una enfermedad infecciosa cuyas características lo hagan factible, como en el caso del sarampión, en el que se considera prioritario que los programas de vacunación consigan interrumpir rápidamente la cadena de transmisión en una fase inicial y mantener después un alto nivel de inmunidad en la población. Para ello se ha recomendado, y esta estrategia ha sido llevada a cabo con buenos resultados en varios países, realizar en una primera etapa una campaña «catch-up» de vacunación masiva en un corto período de tiempo, en general de una semana a un mes, con la administración a todos los niños de 9 meses a 14 años de una dosis de vacuna, independientemente de su estado vacunal o de si han sufrido o no la enfermedad.

Esta campaña de vacunación en masa se complementa con una operación especial de «barrido» («mop-up»), destinada a identificar e inmunizar a aquellos niños susceptibles que hubieron quedado al margen de la vacunación inicial.

Después de estas campañas, se deben mantener las vacunaciones sistemáticas, con la mayor cobertura posible, de todos los niños por cohortes anuales.

- Otra posible intervención adicional a las vacunaciones sistemáticas, se presenta en los casos de cambios en la edad recomendada en los calendarios vacunales. Éste ha sido el caso de la segunda dosis de la vacuna del sarampión, que pasó de los 11-12 a los 3-6 años y en la vacunación de la hepatitis B que, de administrarse en algunas comunidades a los 12 años, se ha adelantado a los primeros meses de vida. Estos cambios en los calendarios comportan unos grupos de población que quedan al margen de las vacunaciones sistemáticas y que necesitan unos programas específicos de vacunación para que su situación quede regularizada. En estos casos, son estrategias a considerar: a) vacunación acelerada por grupos de cohortes en un tiempo a determinar y b) vacunación masiva de toda la población pendiente de ser inmunizada.

Bibliografía

- CDC. «Notice to Readers: Pneumococcal Conjugate Vaccine shortage resolved». *MMWR weekly* 2003/52 (19): 446-447
- CDC. «Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule-United States, 2003». *MMWR* 2003; 52:Q1-4
- DE QUADROS CA, OLIVÉ JM, HERSH BS et al. «Measles Elimination in the Americas. Evolving Strategies». *JAMA* 1996; 275: 224-229
- GUERIN N, AIJAN N. Vaccinations. *Encycloped Med-Chir (Paris)* 4-002-B50, 1995: 1 -18

- MCVERNON J, ANDREWS N, SLACK MPE, RAMSAY ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003; 361: 1521-1522
- MCVERNON J, JOHNSON PDR, POLLARD AJ. «Immunologic memory in *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure». *Arch Dis Child* 2003; 88: 379-383
- NAVARRO JA, BERNAL PJ. «Inmigración y enfermedades inmunoprevenibles». *Vacunas* 2001; 2: 110-117
- RJKERS GT, VERMEER PE, SPANJAARD L et al. «Return of *Haemophilus influenzae* type b infections». *Lancet* 2003; 361: 1563-1564
- TROTTER CL, MCVERNON J, ANDREWS NJ et al. Antibody to *Haemophilus influenzae* type b after routine and catch-up vaccination. *Lancet* 2003; 361: 1523-1524

Recursos en Internet

- http://www.cispimmunize.org/pro/catchup_main.html
<http://www.cdc.gov/spanish/inmunizacion/NIPCatch-upSchedule-s.pdf>
<http://www.cdc.gov/nip/recs/child-catchup-508.htm>
<http://www.aap.org/member/pcv0503.htm>
http://www.nevdgp.org.au/immunisation/catch_up_vac.htm
<http://www.immunize.org/news.d/news503.htm>

Preguntas

Si el procedimiento de administración de una vacuna sufre una interrupción, por ejemplo una desconexión de la aguja de la jeringuilla de inyección o un vómito al dar una dosis de VPO, ¿cuál es la conducta correcta?

Debe repetirse la dosis completa

Si a un lactante le han sido administradas 2 dosis de DT, a los 2 y 4 meses de edad, ¿cómo debe continuarse la vacunación contra difteria, tétanos y tos ferina?

Si no existe una contraindicación absoluta de la vacuna antipertusis, deben administrársele 3 dosis consecutivas de DTPa, a intervalos mínimos de 4 semanas.

Consulta pediátrica y vacunaciones de familiares de los niños

José María Corretger Rauet

El pediatra es el especialista de Atención Primaria tradicionalmente más comprometido con el quehacer vacunal; no en vano la gran mayoría de inmunizaciones sistemáticas se aplican o introducen durante la infancia. La sensibilización del pediatra en esta área específica, permite convertir a su consulta en un buen observatorio de la situación vacunal de padres y familiares de los niños que atiende. Esto le proporciona un papel nada desdeñable en el reconocimiento y corrección de los frecuentes errores vacunales de los adultos. Por una parte, puede facilitarles información sobre Centros o campañas de vacunaciones de los que se pueden beneficiar; y, por otra, asesorarles acerca de sus particulares carencias y el modo de subsanarlas. De este modo, el pediatra se convierte en un eficaz intermediario en la consecución de las adecuadas coberturas vacunales en el conjunto de la población.

Algunas de las intervenciones más a menudo posibles en un consultorio pediátrico en nuestro medio pueden considerarse aquí.

Vacunación contra la tos ferina

El diagnóstico de tos ferina en adultos se sospecha con cierta frecuencia en la consulta pediátrica. Su característica tos es especialmente reconocida en este escenario. A menudo, el origen de la infección ha sido un niño del entorno familiar; pero es cada vez más frecuente que suceda a la inversa, y que la infección de un niño proceda de un adulto próximo. El progresivo aumento de adolescentes y adultos susceptibles, consecuencia sobre todo de la disminución de la inmunidad natural o vacunal con el paso del tiempo, potencia su papel transmisor de la enfermedad a otras personas, entre ellas a pequeños lactantes todavía no bien vacunados, en los que la enfermedad puede cursar de forma grave. Todo ello implica al pediatra en la lucha por la universalización de la vacunación antipertusis en la po-

blación adolescente y adulta, factible a partir del uso de las actuales vacunas acelulares tipo adulto. Hasta que se oficialice su implementación, el pediatra se constituye en obligado impulsor de estrategias, que asuman la inmunización de los adolescentes y de los adultos con factores individuales de riesgo de una evolución grave de la enfermedad, y de los que se encuentren en situaciones que favorezcan su transmisión a niños (padres y otros convivientes, personal sanitario, trabajadores en guarderías o escuelas infantiles...).

Vacunación antitetánica

Las coberturas vacunales frente al tétanos de la población adulta española son bajas. La seroprevalencia de anticuerpos protectores ($> 0,01$ U/mL) es escasamente superior al 50% en adolescentes, disminuyendo progresivamente al avanzar la edad: oscila entre el 25% y el 40% a los 30-40 años y presenta sus títulos más reducidos en mujeres (15,7% en Cataluña) y ancianos (alrededor del 13% en mayores de 64 años). Sus consecuencias son la práctica ausencia de tétanos en los menores de 15 años y la persistencia en la notificación de casos en adultos, si bien con una prevalencia escasa. El pediatra se halla en una situación idónea para interesarse sobre el estado vacunal de padres y familiares de sus pacientes; con frecuencia lo desconocen, o refieren la fecha de las última dosis como lejana facultándole para recomendar su regularización y la reanudación de las pautas vacunales propia del adulto.

Vacunación antidiftérica

Aunque no se han registrado en España casos de difteria desde 1986, la susceptibilidad de los adultos españoles a la enfermedad es teóricamente elevada, en paralelo con la del tétanos. Su bacteria causal circula aún por numerosos países, convirtiendo la posibilidad de contraerla o importarla en no desdeñable. García Corbeira et al., en una muestra representativa de la población española comprendida entre los 5 y los 59 años, estudiada en el bienio 1992-1993, detectan una prevalencia media de anticuerpos antitoxina totalmente protectores ($\geq 0,1$ UI/ mL) en el 26,2%; entre los 20 y 49 años, desciende a tasas menores del 20%. Estas cifras son inferiores a las de la mayoría de países occidentales y, de nuevo, las más bajas corresponden a mujeres, por su menor accesibilidad a campañas vacunales y, quizás, por una respuesta humoral a la inmunización de grado inferior. El pediatra, además de asegurar la inmunización antidiftérica de los adolescentes a su cargo, goza de oportunidades de recordar a padres (¡madres!) y otros familiares la imperiosidad de tener actualizados sus calendarios de vacunaciones y reemprender, en su caso, la pauta vacunal cada 10 años con Td, a cumplir durante toda su vida.

Vacunación con triple vírica

En varias CC AA se ha alcanzado la eliminación del sarampión autóctono y de la rubéola congénita. Es un objetivo que se va alcanzando progresivamente en la totalidad del Estado Español con la aplicación sistemática de las estrategias vacunales actuales para la infancia. Pero siguen apareciendo ocasionales casos de sarampión importado y limitados brotes incidentes en jóvenes y adultos que, por sus edades, recibieron una sola dosis de vacunas a menudo menos inmunógenas que las actuales; esto condiciona la persistencia de segmentos poblacionales susceptibles. Del mismo modo, por circunstancias parecidas, o por no haberse procedido a la inmunización sistemática con la vacuna triple vírica hasta el año 1981, se siguen produciendo casos y brotes de parotiditis epidémica en la mayoría de comunidades españolas; de hecho, se ha detectado su incremento en años recientes (tasas de 23,52 casos por 100.000 habitantes en el 2000, frente a 7,26/100.000 en 1998), en gran parte debido al empleo coyuntural de cepas vacunales escasamente inmunógenas. El pediatra puede indagar acerca de estas posibles eventualidades o incorrecciones, e informar a familiares de sus pacientes del interés o necesidad de su inmunización, individualmente o en el contexto de campañas de «catch-up».

Vacunación contra la varicela

La peculiaridad de las indicaciones actuales (2003) de la vacuna de la varicela para personas sanas en España, coloca al pediatra en un papel arbitral para su recomendación y cumplimiento. Por ficha técnica, no está indicada para su uso sistemático en niños de 1 a 12 años; sí lo está para: a) los contactos susceptibles próximos de pacientes con riesgo elevado de varicela grave y b) adolescentes (≥ 13 años) y adultos sanos susceptibles, en los que la enfermedad puede cursar con una particular gravedad. En este segundo grupo se incluyen las adolescentes y mujeres adultas seronegativas en edad fértil; la varicela durante el embarazo se asocia con: a) una evolución potencialmente grave y una mortalidad materna elevada; b) el riesgo, pequeño pero no desdeñable, de provocar el síndrome de varicela congénita si se padece durante las primeras 20 semanas gestación; y c) la posibilidad de inducir una varicela neonatal tardía, con una letalidad que puede alcanzar al 30%, si la sufre entre los 5 días anteriores y los 2 posteriores al parto. En España, un 5 - 6% de este grupo de edad es susceptible a la varicela. La profilaxis y tratamiento de una varicela en el transcurso del embarazo y de sus posibles consecuencias es en la práctica complejo y de eficacia incierta. Hasta que sea implementada en el país la vacunación universal contra la varicela, la atención pediátrica de niños y adolescentes en la consulta representa una buena oportunidad para instruir a hermanos mayores demás familiares acerca de estas circunstancias y promover los medios para la inmunización activa de todos los que puedan incluirse dentro de las recomendaciones aprobadas en el momento presente.

Otras vacunaciones

El pediatra es a menudo consultado por otros aspectos referentes a circunstancias inmunizaciones de familiares y conocidos de sus pacientes: viajes, situaciones epidémicas, enfermedades intercurrentes, etcétera. Su predicamento sobre el entorno familiar le faculta para ofrecer su opinión sobre ellos y orientarles hacia los Centros o Instituciones que se requieran en cada caso. En la propia consulta puede instruirles sobre fuentes de información y facilitarles los calendarios de vacunaciones de adultos vigentes en su Comunidad, lo que apoyará su aceptación y cumplimiento a través de los estamentos precisos.

Bibliografía

- BAYAS JM, VILELLA A. «Efectividad de la vacuna de la parotiditis. ¿Por qué se siguen produciendo brotes?». En: M CAMPINS, FA MORAGA (Eds). Vacunas 2002. Barcelona, Prous Science 2002: 15-38
- CAMPINS M, MORAGA-LLOP FA. La tos ferina en el adolescente y el adulto. Epidemiología e implicaciones para la vacunación. Med Clin (Barc) 2000; 114: 661-664
- EFPIA. European Vaccine Manufacturers: <http://www.efpia.org/lef pia/evm/evm.htm>
- FOWALAIK F, AVILA ML, GOH A et al. «Prospective multinational study of pertussis infection in infants and their household contacts. First year results». Espid 2003. 21 annual meeting of the Espid. Taormina, 9 - 11 abril 2003. Abstract 191: 96
- GARCÍA-CORBEIRA P, DAL-RÉ R, GARCÍA-DE-LOMAS J, AGUILAR L. «Low prevalence of diphtheria immunity in the Spanish population: results of a cross-sectional study». Vaccine 1999; 17: 1978-1982
- MARTÍNEZ MC, LARRAURI A, IGLESIAS F et al. «La tos ferina en adolescentes y adultos: ¿hacia una estrategia de vacunación sistemática?». Pediatría 2002; 22: 123-126
- MORAGA-LLOP FA, CAMPINS M. «La tos ferina: cambios epidemiológicos y estrategias preventivas con dTpa». En: M CAMPINS, FA MORAGA (Eds). Vacunas 2002. Barcelona. Prous Science 2002: 41 - 53
- Servei de Vigilància Epidemiològica. Direcció de Salut Pública del Departament de Sanitat y Seguretat Social de Catalunya. Resum de les malalties de declaració obligatoria durant l'any 2001. Butll Epidemiològica Catalunya 2002: 23:122-130
- VIDAL J, TABERNER JL, PLABS P et al. Prevalencia de anticuerpos antitetánicos en la población adulta de Cataluña. Med Clin (Barc) 1992: 99: 6-8

Preguntas

¿Qué riesgo tienen los convivientes susceptibles de contraer la varicela a través del contacto con familiares afectos?

La tasa de ataque de varicela secundaria a contactos con un caso de varicela aparecido entre las personas convivientes en el mismo domicilio, es del 70% al 90%.

¿Es éticamente correcto que el pediatra se interfiera en las prácticas vacunales de adultos?

El permanente compromiso del pediatra asistencial con la necesidad de cumplimiento de las inmunizaciones infantiles, le presta una especial sensibilidad sobre esta vertiente de la medicina preventiva. De ello deriva un potencial interés por la necesidad de que los adultos reciban asimismo las vacunas que integran su calendario vacunal, aconsejándoles al respecto e incluso, ante determinadas circunstancias, aplicar alguna en su propia consulta.

Vacunaciones en guarderías, escuelas e instituciones especiales

*José María Corretger Rauet
Romá Baraibar Castelló*

Guarderías y colegios constituyen excelentes ámbitos para el control y observación de situaciones asociadas con la praxis vacunal de sus comunidades. Al igual que las instituciones proveedoras de cuidados continuados a niños, generalmente pacientes discapacitados psíquicos u orgánicos, en las que adquieren algunas características diferenciales. Su práctica requiere una estrecha correlación entre los diferentes estamentos de su personal: docente, auxiliar y sanitario. Todos ellos, según los niveles de conocimiento, se hallan implicados en el cumplimiento de los programas de salud diseñados para cualquier eventualidad que pueda acontecer en sus centros. A grandes rasgos, su colaboración se basa en actuaciones de control y operativas.

1. Control de la situación vacunal de niños y trabajadores

- a) Previo a la admisión: exigencia de una certificación oficial del estado vacunal
- b) En caso de ausencia de inmunizaciones sistemáticas: compromiso formal de padres, tutores o personal laboral, de iniciarlas o proseguirlas de inmediato, máxime dentro del primer mes de su incorporación al centro siguiendo, cuando sea preciso, pautas aceleradas
- c) Revisión periódica de los registros personales de vacunaciones
- d) Advertencias particularizadas a grupos reticentes u opuestos a las inmunizaciones: información sobre las repercusiones personales y sociales de su postura, aportando documentación sobre los beneficios de la vacunación en niños respecto a sus hipotéticos riesgos
- e) Colaboración de escuelas e institutos con la red de centros de Medicina Preventiva, para asegurar la cumplimentación de calendarios de vacunaciones: es un sis-

tema ya implantado en diversas CC.AA., que procura la administración de dosis vacunales a niños mayores y adolescentes en las dependencias escolares (vacuna Td, refuerzos de SRP, vacunaciones contra las hepatitis B y A)

f) Requerimiento de vacunación frente a la hepatitis A a cuidadores de lactantes o párvulos que usen pañales: la posibilidad de que éstos les transmitan la enfermedad aumenta con la convivencia en espacios relativamente reducidos, con el riesgo de padecer formas más graves que las habituales en la infancia

2. Evaluación de condiciones epidemiológicas tributarias de inmunoprevención o inmunoterapia

a) Detección de episodios de enfermedades susceptibles de inmunoprofilaxis, adoptando las medidas inmediatas capaces de limitar su difusión: separación de enfermos y contactos susceptibles mientras persista el riesgo de contagio e instauración, si procede, de quimio o inmunoprofilaxis

b) Notificación de la presentación de casos, esporádicos o en brotes, a las autoridades sanitarias pertinentes, siguiendo los protocolos establecidos

c) Valoración de riesgos de adquisición de infecciones a través de heridas accidentales, para sentar las indicaciones preventivas específicas: vacunación contra el tétanos en caso de heridas potencialmente tetanígenas; o contra la hepatitis B en presencia de heridas o mordeduras que puedan transmitirla (ver capítulos correspondientes)

d) Implantación sistemática, en instituciones de larga estancia, de vacunaciones frente a infecciones cuya prevalencia pueda ser favorecida por las características del Centro: hepatitis B (en residencias de deficientes mentales), hepatitis A, gripe, neumococo

e) Implicación de los responsables de los centros en la posible adopción de nuevas pautas vacunales, propuestas por competentes Sociedades Científicas para determinadas edades y circunstancias. Por ejemplo, la inmunización activa sistemática contra la hepatitis A en niños mayores de 1 año asistentes a guarderías; o la universal contra la gripe a niños sanos de edades comprendidas entre los 6 y los 23 meses

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. «Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule- United States, 2003». *Pediatrics* 2003; 111: 212-214.
- ARÍSTEGUI J, CISTERNA R, MUÑIZ J et al. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en instituciones de deficientes mentales. Características epidemiológicas en la provincia de Vizcaya. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 323-327.

- CDC. «Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». MMRMMWR 1996; (No.RR-15): 1-30
- Comité Asesor de vacunas de la AEP y Grupo de Expertos de la AEEH. «Recomendaciones para el uso de la vacuna de la hepatitis A en guarderías». Gastroenterol Hepatol 1998; 21: 346-351
- DENNEHY PH, JOST EE, PETER G. «Active immunizing agents». En: FEIGIN RF, CHERRY JD (Eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases 4.^a ed. Philadelphia WB Saunders 1998: 2731-2764
- MARCHANT CD, KUMAR ML. «Immunizations». En: JENSON HB, BALTIMORE RS (Eds). Pediatric Infectious Diseases. Principles And Practice. Norwalk, Appleton & Lange 1995: 295-333
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Vacuna hepatitis A, circular 12/97. Madrid 24-IV-1997

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss4909a2.htm>
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5209a3.htm>
<http://www.cdc.gov/nchs/ppt/hpdata2010/FA14/FA14%20Charts.ppt>

Preguntas

Ante la presentación de casos de sarampión en un centro escolar, ¿cómo debe procederse en niños que han recibido una dosis de vacuna triple vírica?

Estos niños deben ser considerados como vacunados insuficientemente. Deberán por ello recibir una nueva dosis, siempre que haya transcurrido un mínimo de un mes desde la primera dosis. Esta conducta debe extenderse a hermanos y familiares susceptibles.

¿Qué conducta debe seguirse en caso de mordiscos entre niños portadores de HBsAg?

Aunque la transmisión del VHB por este mecanismo es muy improbable, por la escasa infecciosidad de la saliva, se recomienda su profilaxis mediante la administración simultánea de la vacuna y de IGHB en dos casos: a) a la víctima de una mordedura por un portador de HBsAg y b) a niños sanos susceptibles que hayan mordido a un portador de HBsAg y al que le haya provocado una hemorragia local abundante.

Vacunaciones en el ámbito hospitalario

*José María Corretger Rauet
Romá Baraibar Castelló*

La atención a niños en el Hospital ha de incluir el conocimiento de las vacunaciones que han recibido y su actualización o adaptación en caso necesario. Tales situaciones deben anotarse en la historia clínica e impresos de uso habitual, dada su trascendencia para la prevención de enfermedades infecciosas y de sus complicaciones, tanto en los pacientes atendidos como en el personal asistencial. Los distintos departamentos del hospital brindan ocasiones únicas para estas prácticas, variables según su ubicación, especialidad e infraestructura. A este último fin, los Hospitales Pediátricos y Materno-infantiles deberían contar con un Centro Oficial de inmunizaciones, en el que poder iniciar o proseguir los calendarios de vacunaciones sistemáticas, a la vez que implementar las pautas específicas que requieren las enfermedades que han provocado su hospitalización. La mayoría de actuaciones planteadas se abordan con mayor extensión en otros apartados del libro, pero tiene interés recordar aquí algunas muy propias del medio hospitalario.

1. Exigencia de un correcto estado vacunal al personal sanitario: es importante para evitar que se constituya en fuente de infección y para su propia protección. Las vacunaciones exigibles incluyen las sistemáticas para adultos (por ejemplo, la Td cada 10 años) y las requeridas por su actividad profesional; entre éstas, la vacunación antigripal anual y también la antipertúsica acelular tipo adulto para cuidadores de lactantes cuya edad no ha permitido aun su inmunización completa

2. Revisión sistemática de los calendarios de vacunaciones de los pacientes: sean atendidos en servicios comunes (urgencias, consultas externas...) o ingresados, con el objeto de verificar su cumplimiento, o completarlo, en cuanto no existan contraindicaciones verdaderas a su prescripción

3. Evaluación del estado inmunitario de enfermos y trabajadores de salas de enfermedades infecciosas: deben ser inmunizados los considerados susceptibles a infectopatías inmunoprevenibles (hepatitis A y B, tos ferina, etcétera), causas habitua-

les de ingreso y cuyo curso, en adultos o en pacientes afectos de otras patologías, puede adquirir una particular gravedad

4. Inmunización selectiva de pacientes afectos de enfermedades crónicas: vendrá dispuesta por las características de estos procesos (inmunodeficiencias, primarias o secundarias; enfermedades renales, cardiopulmonares, hematológicas, metabólicas...) y condicionada eventualmente por los tratamientos establecidos

5. Consideración de inmunizaciones requeridas por niños con una estancia hospitalaria prolongada: no debe pasar por alto la necesidad de iniciar o proseguir el programa comunitario de inmunizaciones sistemáticas infantiles. En determinados casos puede ser precisa alguna variación de las pautas estándar; por ejemplo, administración de VPI en lugar de VPO a neonatos que permanecen internados a la edad de iniciar la vacunación antipoliomielítica, para evitar la transmisión de poliovirus vacunales a otros lactantes no inmunes ingresados en la misma unidad

6. Vacunaciones selectivas ante procedimientos invasivos, urgentes o programados. Entre otras, cabe destacar la vacunación o revacunación antitetánica en pacientes susceptibles sujetos a intervenciones del tracto digestivo o de extremidades; contra el neumococo, meningococo y Hib previamente a una esplenectomía; contra el neumococo y otras bacterias capsuladas causantes de meningitis (meningococo, Hib) en pacientes candidatos a la colocación de implantes cocleares; contra las hepatitis A y B a los niños que vayan a recibir un trasplante hepático; contra la hepatitis B en pacientes sometidos a hemodiálisis

7. Detección de casos de enfermedades transmisibles en las Unidades de Hospitalización. Cuando sean infecciones susceptibles de una inmunoprofilaxis postexposición (sarampión, varicela, hepatitis A, enfermedad meningocócica), se aplicará a los contactos no inmunes próximos, siguiendo los plazos y protocolos establecidos. De modo paralelo, debe procederse a su notificación a las autoridades sanitarias correspondientes, a la adopción de las medidas preventivas hospitalarias básicas (aislamiento, adecuación del personal asistencial) y a la instauración de quimioprofilaxis cuando proceda (enfermedad meningocócica, tos ferina, etcétera)

8. Valoración de accidentes y heridas capaces de provocar complicaciones inmunoprevenibles. Observables, sobre todo, en servicios de urgencias, incluyen: heridas potencialmente tetanígenas; mordeduras de mamíferos con posibilidades de transmitir la rabia; la potencial exposición percutánea al virus de la hepatitis B; el peligro de meningitis neumocócica en portadores de fistulas de LCR, entre otras. Todos estas eventualidades son tributarias de una inmunoprofilaxis específica

9. Atención al estado inmunitario de mujeres gestantes, asistidas en Hospitales Materno-infantiles: las actuaciones varían desde asegurar una buena cobertura vacunal previa al embarazo, hasta la administración de productos inmunizantes durante el mismo para su propia protección o la del hijo durante las primeras semanas de vida («inmunización maternal» con las vacunas antigripal o antitetánica, entre otras posibles)

El seguimiento correcto del conjunto de estas recomendaciones exige unas adecuadas estructuras físicas del Centro, una buena coordinación de sus responsables sanitarios y una permanente formación del personal asistencial acerca de los riesgos biológicos que comporta su actividad en este ámbito y de los medios para contrarrestarlos.

Bibliografía

- ARRIBAS JL, SOLANO VM. «Programas de vacunación hospitalaria». En: CAMPINS M, MORAGA FA (Eds) Vacunas 2000. Barcelona, Prous Science 2000: 97-118
- CAMPINS MARK M. «Vacunas recomendadas en el personal sanitario». En: CAMPINS M, MORAGA F.A (Eds). Vacunas 1999. Barcelona, Prous Science 1999: 159-177
- CAMPINS M, TORRES M, BAYAS JM, SERRA C, BRUGUERA M. La vacunación del personal sanitario. Med Clin (Barc) 1999; 113: 583-591
- CDC. «Pneumococcal vaccination for cochlear implant recipients». MMWR 2002; 51 (No. 41): 931
- DENNEHY PH, JOST EE, PETER G. «Active immunizing agents». En: FEIGIN RD, CHERRY JD (Eds) Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 4.^a ed. Philadelphia, WB Saunders 1998: 2731-2769
- WARD M. «Immunization administration and disease reporting in the Emergency Department». Sem Pediatr Infect Dis 1995; 6: 225-264
- WOOLTORTON E. «Cochlear implant recipients at risk for meningitis». JAMA 2002; 167: 67

Preguntas

En caso de aparición de sarampión, rubéola o parotiditis en una Unidad hospitalaria, ¿debe considerarse lo profilaxis postexposición de contactos susceptibles mediante la administración de la vacuna SRP?

Únicamente se recomienda para el sarampión: la vacunación es eficaz para la prevención de la enfermedad clínica, siempre que se administre en el curso de los 3 días posteriores a la exposición

En un reconocimiento de salud de un trabajador sanitario previo a su admisión en un Hospital Pediátrico, ¿debería incluirse una evaluación de su estado inmunitario frente a infecciones prevenibles mediante vacunas?

Sería de interés realizar un cribado serológico muy completo. Puesto que no suele ser factible ni estrictamente necesario, su indicación viene determinada por diversas variables, principalmente por: el destino del trabajador, el mecanismo de transmisión de la enfermedad a prevenir, la situación inmunitaria de la población general, el antecedente personal de vacunación o enfermedad natural. En líneas generales y en la situación que se comenta, debe plantearse realizar el estudio serológico del personal no vacunado, para la rubéola (escaso valor predictivo del antecedente clínico), y para la varicela en ausencia del antecedente de padecimiento de la enfermedad (alto valor predictivo positivo del antecedente clínico). La necesidad de su vacunación vendría impuesta por los títulos de anticuerpos protectores detectados.

Vacunación de niños inmigrantes y adoptados internacionalmente

*M.^a Victoria Fumadó Pérez
José María Corretger Rauet*

Niños inmigrantes

En la última década el predominante flujo de inmigrantes desde comunidades socioeconómicamente deprimidas («inmigrantes económicos», que proceden de países de baja renta) ha condicionado algunos problemas en la atención sanitaria pediátrica, que seguidamente se detalla:

- En muchas ocasiones se desconoce el estado vacunal de los niños, o en ocasiones se sabe que se hallan insuficientemente vacunados. Los adultos, pero sobre todo los niños, están expuestos a infecciones comunes ante las cuales la mayoría de población autóctona se encuentra inmunizada.
- Al mismo tiempo, pueden constituirse en agentes transmisores de tales enfermedades. Un ejemplo ilustrativo es su posible papel transmisor de la hepatitis A, al llegar procedentes de áreas en que esta enfermedad es endémica.
- En otras ocasiones la precariedad residencial, legal y laboral constituye un obstáculo para su acceso a los servicios médicos públicos. Su posible asistencia a servicios privados es inconstante e insuficiente para corregir este déficit. Consecuencia de todo ello son las permanentes bajas coberturas vacunales en estos niños.
- Esta situación favorece la posibilidad de presentación de casos de enfermedades susceptibles de vacunación en estos colectivos, e incluso que puedan extenderse al resto de la población.

Para evitarlo es necesario:

- Plantear acciones informativas dirigidas a estos colectivos.
- Esforzarse desde los servicios médicos para conocer la situación vacunal de estos niños.
- Solicitar a las personas inmigrantes o a sus representantes legales una documentación oficial sobre el tipo y secuencia de las inmunizaciones recibidas.

- Aprovechar cualquier contacto con el sistema sanitario para regularizar su estado vacunal.
- Iniciar o completar de inmediato el calendario vacunal pertinente, siguiendo la pauta habitual cuando sea posible o adoptando pautas aceleradas cuando sea preciso.
- Examinar e investigar paralelamente, su estado de salud, para detectar a los portadores de enfermedades transmisibles, y tomar las medidas profilácticas oportunas.
- Indicar las vacunas que sean necesarias para viajar al país de origen o de sus padres.
- Reevaluar su situación al retorno de viajes de su país de origen.

Niños adoptados

La adopción de niños procedentes de otros países, plantea problemas de cobertura vacunal similares, a los derivados de la inmigración. Como con los niños inmigrantes, también aquí sería deseable disponer de la certificación oficial de las series vacunales recibidas con anterioridad, para orientar las pautas vacunales a seguir. De todas formas, ha de tenerse presente la escasa fiabilidad de los certificados oficiales de ciertos países, lo que puede exigir variaciones en las estrategias vacunales. Las dudas planteadas en estos casos deben soslayarse investigando por cribado serológico su estado inmunológico específico o, si no es posible o adecuado, administrando la **totalidad de las vacunas propias de su edad**. En este sentido, conviene tener en cuenta algunas incorrecciones vacunales concretas, no infrecuentes:

- La vacuna antisarampión administrada en estos países es, a menudo, monovalente, por lo que no aporta protección frente a la rubéola y la parotiditis, y se administra muchas veces antes del año de edad.
- La vacunación neonatal contra la hepatitis B en hijos de madres portadoras de HBsAg se aplica en ocasiones pasada la primera semana de vida, lo que no asegura la prevención de la transmisión vertical del virus.
- La mayoría de niños han recibido la vacuna contra la tuberculosis en la primera semana de vida.

Estos niños, por otra parte, pueden haber padecido, en sus países de origen, enfermedades transmisibles inmunizables que deben ser conocidas para evitar su difusión. La hepatitis B es la más frecuente.

Adaptaciones vacunales para niños inmigrantes o adoptados internacionalmente

De los hechos acabados de señalar se deducen algunas consideraciones importantes para nuestro medio.

- El número de adopciones internacionales se ha incrementado mucho en la última década. También ha aumentado, en los últimos años, la llegada de niños procedentes de áreas con menos recursos, que tras un tiempo de separación, cuando sus progenitores han conseguido una situación más o menos estable, realizan una reagrupación familiar.
Los niños adoptados de otros países y los niños inmigrantes pueden no haber recibido las vacunas habituales del país receptor o presentar un calendario vacunal incompleto, incluso para las vacunas habituales de su país de origen, o simplemente no estar inmunizados. Además deberá tenerse en cuenta que, por su situación socio-sanitaria o por el riesgo de viajar a su lugar de origen, probablemente habrá que modificar las pautas vacunales habituales e introducir otras vacunas.
- La inmunización incompleta o ausente es frecuente en estos niños, y es un problema que deberá solucionarse el pediatra. Mundialmente se administra a todos los niños tres dosis de vacunas de difteria, tétanos y tosferina (DTP), tres dosis de polio y una de sarampión en el primer año de la vida; pero siguen existiendo diferencias importantes en lo que respecta a la vacunación sistemática contra rubéola, parotiditis, hepatitis B, hepatitis A, *Haemophilus influenzae* tipo b y enfermedad meningocócica, además de otras vacunas.
- Si no se tiene constancia clara de que una vacuna ha sido administrada, no existe un registro escrito o éste es confuso o impreciso, debe considerarse que la vacuna no ha sido aplicada y que el niño no está bien vacunado, debiéndose proceder a la administración de la vacuna.
- Debe aprovecharse cualquier contacto con el sistema sanitario, ya que a veces es difícil que acudan, especialmente si el niño está sano, para introducir las inmunizaciones necesarias.
- Si existen dudas sobre el estado vacunal del niño, se debe reiniciar de nuevo la vacunación correspondiente a su edad, favoreciendo las pautas vacunales aceleradas.
- En los países de baja renta (PBR) se administra la vacuna de sarampión a los 9 meses, por lo que es importante revisar este dato y administrar una dosis de vacuna triple vírica si el niño ya ha cumplido los 15 meses.
- En los recién nacidos hijos de inmigrantes resulta doblemente conveniente la vacuna contra la hepatitis B. Antes de su administración se deberán realizar pruebas serológicas.
- La mayoría de niños que provienen de PBR, han recibido la vacuna BCG al nacimiento: este dato se puede comprobar buscando la escara en el deltoides y tiene importancia a la hora de interpretar una prueba tuberculínica.
- A los niños menores de 5 años de edad se les deberá vacunar contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, ya que esta vacuna no se administra de forma sistemática. Lo mismo ocurre con la vacuna conjugada contra el meningococo serogrupo C: los niños y adolescentes inmigrantes deberán recibir las dosis indicadas para su edad.
- Los niños inmigrantes o hijos de inmigrantes se desplazan con relativa frecuencia a sus países de origen, por periodos de tiempo largos, para conocer y

visitar a familiares. Si se prevé esta posibilidad, se deberían administrar además las siguientes vacunas:

- a) Vacuna contra la hepatitis A a los niños mayores de un año, ya que la prevalencia de esta enfermedad es mucho más elevada en los PBR; se puede valorar la administración de esta vacuna a nivel individual, según el riesgo y la edad.
- b) Vacuna contra la fiebre amarilla. Si proceden de un país endémico y van a viajar allí y el niño tiene más de 9 meses.
- c) Vacuna antimeningocócica A+C o tetravalente (A, C, Y y W₁₃₅). Se deberá administrar a los niños mayores de 3 meses (ya que confiere protección para el serotipo A, a partir de esta edad) para desplazarse a países del África Subsahariana, La Meca y algunos países de Sudamérica (Brasil). El intervalo adecuado entre la administración de la vacuna antimeningocócica C conjugada y la antimeningocócica A+C es de 2 semanas, mientras que si se ha administrado primero la vacuna A+C se debe esperar 6 semanas antes de administrar la vacuna C conjugada.
- d) Vacuna triple vírica, si el niño tiene más de 6 meses y menos de 15 y se desplaza a un PBR.
- e) Vacuna BCG. Aunque proporciona una protección baja y variable contra la infección tuberculosa, reduce la incidencia de meningitis tuberculosa y es una protección real contra la lepra, si el niño va a viajar más de un mes a una zona de alta endemicidad se considerará la posibilidad de administrar esta vacuna. Si no se trata de un lactante estará indicado practicar una prueba tuberculínica antes de su administración.
- f) Vacuna antitifoidea. La prevalencia de fiebre tifoidea en los PBR es mucho más alta que en nuestro país; y aunque la eficacia de la vacuna es sólo de un 70%, es aconsejable la vacunación, sobre todo si se viaja al subcontinente Indio, África y ciertas zonas de Sudamérica. La vacuna oral de microorganismos vivos no se debe administrar en niños menores de 6 años, a estos se les administrará la vacuna de polisacáridos por vía intramuscular.
- g) Vacuna contra la rabia. Se recomienda en niños que van a vivir en áreas rurales en PBR, o cuando su viaje por estos países se vaya a prolongar más de 30 días.
- h) Vacuna contra la encefalitis japonesa, se recomienda la vacunación en niños que van a vivir en áreas endémicas o epidémicas por un periodo considerable de tiempo.
- i) Paralelamente, debe aconsejarse sobre la quimioprofilaxis y otras medidas de control para la malaria, a todo niño inmigrante que se desplace a una zona endémica.

En otras secciones del libro se encuentran la descripción detallada de las vacunas mencionadas y sus estrategias de administración en las diversas circunstancias referidas (niño mal vacunado, pautas aceleradas, etcétera).

Bibliografía

- ALBERS L, JOHNSON D, HOSTETTER M et al.: «Health of children adopted from the former Soviet Union and Eastern Europe». JAMA 1997; 278:922-924.
- BARNETT E. D., CHEN R. «Children and international travel: immunizations». *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:982-92
- CDC. «General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». *MMWR* 2002; 51: 1-36
- CORRETER JM: «Viajes y enfermedades transmisibles». En CAMPINS M, MORAGA F (ed): 1999 Vacunas. Prous Science, Barcelona: 39-47.
- CHEN LH, BARNETT ED, WILSON ME. «Preventing infectious diseases during and after international adoption». *Ann Intern Med* 2003, 139: 371-378
- DICK MACLEAN J: «Screening returning travelers». *Infect Dis Clin N Am* 1998: 12: 434-442.
- FISHER PR: «Travel with infants and children». *Infect Dis Clin N Am* 1998: 12: 355-368.
- HOSTETTER MK: «Infectious diseases in internationally adopted children: Findings in children from China, Russia, and Eastern Europe». *Adv Pediatr Infect Dis* 1999; 147-161.
- LÓPEZ VELEZ R. «Enfermedades infecciosas tropicales en el niño inmigrante». *Rev Esp Pediatr* 1998;54 (2):149- 161
- REINERT Ph. «La vaccination des enfants voyageurs». *Pédiatrie*. 1993; 7/8, 515-517
- ROTIVEL Y., GOUDAL M., WIRTH S., TSIANG H. «Risque de rage chez l'enfant qui voyage». *Arch Fr Pediatr* 1998;5: 561-567
- SHAH S, TANOWITZ H, WITTNER M: «The ethnic minority traveler». *Infect Dis Clin N Am* 1998; 12:523-539.

Recursos en Internet

- http://www.medscape.com/viewarticle/414933_print
- <http://www.adopt-a-child.org/NL4tx3.html>
- <http://www.vh.org/pediatric/provider/pediatrics/internationaladoption/>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5102a1.htm>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5102a1.htm#tab6>
- <http://www.orphandoctor.com/medical/general/vaccination.html>
- <http://www.immunize.org/adoption/index.htm>
- <http://www.aev.es/aev/html/congresos/icongreso/ponencias/Navarro.pdf>
- <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=18489&idsec=85>
- <http://www.aepap.org/inmigrante/vacunas.htm>
- <http://www.fisterra.com/vacunas/inmigrante.htm>

Vacunaciones en personal sanitario que atiende a niños

Diego van Esso Arbolave

En los últimos años ha aumentado la preocupación por la protección de la salud de los trabajadores sanitarios y por los riesgos derivados de la capacidad de transmitir enfermedades infecciosas a sus pacientes. El personal sanitario presenta un elevado riesgo de contraer y transmitir enfermedades infecciosas. En la prevención de este riesgo cobran una especial importancia las enfermedades infecciosas prevenibles mediante la vacunación ya que mediante la inmunización adecuada ambos protagonistas, personal sanitario y pacientes pediátricos, quedan protegidos del posible contagio mutuo.

El pediatra, así como el resto del personal sanitario que atiende a niños, están especialmente expuestos a transmitir y contraer enfermedades infecciosas dada la alta prevalencia de las mismas en la edad pediátrica.

Las enfermedades infecciosas prevenibles mediante vacunación deben ser especialmente tenidas en cuenta y existen recomendaciones emitidas por diversos organismos reguladores para que el personal sanitario en contacto con pacientes esté inmunizado frente a ellas.

El cumplimiento de estas recomendaciones es escaso y diversos trabajos demuestran que el número de trabajadores sanitarios que no tiene niveles adecuados de inmunidad frente a las enfermedades prevenibles es elevado. Asimismo diversos trabajos ponen de manifiesto el rechazo del personal sanitario a vacunarse especialmente frente a la gripe. Los motivos aducidos incluyen: evitar las molestias secundarias a la inyección, preocupación por posibles efectos secundarios, creencia de que la vacuna puede causar la gripe y falta de convencimiento sobre la eficacia de la vacuna. También se han registrado niveles bajos de aceptación de la vacuna frente a la hepatitis B por la percepción del personal sanitario del bajo riesgo de contagio laboral, especialmente en el ámbito de la pediatría.

Al inicio de la vida laboral y durante la misma, en los casos apropiados, deberían tomarse todas las precauciones posibles para que el pediatra y el resto del personal

sanitario que atiende a niños no se conviertan en transmisores de enfermedad, ni enfermen por contagio de sus pacientes. El coste de la detección de anticuerpos específicos en toda la población sanitaria que atiende a niños puede ser muy elevado y no ha sido recomendado. Se considera, en general, que la población que ha pasado su infancia en una época de alta prevalencia de sarampión, rubéola, parotiditis y varicela son inmunes frente a estas enfermedades. Se acepta, en términos generales, que la población que actualmente tiene más de 40 años se encontraría en la categoría de inmunes por historia vital. Para el personal más joven deben extremarse las precauciones.

La vacunación del personal sanitario debería ser accesible en todos los entornos sanitarios facilitando así el cumplimiento de las recomendaciones. Deberían ponerse en marcha programas en los ámbitos que aún no disponen de ellos.

El incumplimiento de las normas de vacunación del personal sanitario constituye un riesgo evitable injustificado. En el caso que se contraiga alguna de las enfermedades prevenibles mediante vacunación deberán tomarse las medidas oportunas que en el caso de sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, zóster en zonas expuestas y tos ferina consisten en la restricción de acceso al lugar de trabajo, mientras que en el caso de hepatitis B, hepatitis A y gripe únicamente se recomienda evitar el contacto directo con pacientes.

Recomendaciones específicas

Sarampión

La transmisión nosocomial del sarampión ha sido bien documentada tanto en el entorno hospitalario como extrahospitalario y se han registrado casos de contagio entre pacientes y entre pacientes y personal sanitario. La transmisión por vía aérea y la contagiosidad antes del diagnóstico de la enfermedad constituyen razones de peso para considerar al personal sanitario en situación de especial riesgo.

La inmunidad frente al virus del sarampión deberá demostrarse mediante la certificación vacunal de haber recibido 2 dosis de vacuna de virus atenuado contra el sarampión (vacuna monocomponente o en forma de triple vírica) después de los 12 meses de edad, una serología positiva, o documentación de haber pasado la enfermedad (aunque este dato es poco fiable). En principio se considera que las personas adultas cuya infancia transcurrió en una época de alta prevalencia del sarampión son inmunes, no obstante pueden ser vacunados con una dosis adicional si existen dudas sobre si han padecido o no la enfermedad. Esto es especialmente importante cuando se trabaja en áreas con una alta prevalencia del sarampión, situación que actualmente no ocurre en territorio español.

En el caso de un trabajador sanitario seronegativo se administrarán dos dosis de triple vírica separadas al menos por 1 mes.

Rubéola

Al igual que en el caso del sarampión se han demostrado casos de infección nosocomial a partir de paciente o personal con infección aguda así como de recién nacidos con rubéola congénita.

El principal riesgo de contraer o transmitir la rubéola es la posibilidad de que ocurra una rubéola congénita. Por lo tanto, es imprescindible que el personal sanitario demuestre poseer inmunidad frente a esta enfermedad. Específicamente para esta enfermedad el personal de mayor riesgo es el que trabaja en unidades maternoinfantiles en las que el contacto con mujeres embarazadas es elevado.

La inmunidad se acredita por la administración de una dosis de triple vírica después de los 12 meses de edad o la detección de anticuerpos específicos. La historia clínica de haber padecido la rubéola es escasamente fiable y ante casos dudosos se recomienda la realización de una serología.

Las personas susceptibles deberán ser inmunizadas con una dosis de triple vírica.

Parotiditis

Aunque con menor frecuencia que en el caso de sarampión y rubéola también se han descrito casos de parotiditis por transmisión entre pacientes y personal sanitario. Los varones tiene un riesgo mayor de complicaciones (orquitis) y se han descrito casos en personal sanitario.

La inmunidad se acredita por la administración de una dosis de triple vírica después de los 12 meses de edad, la detección de anticuerpos específicos, o una historia clínica fehaciente de haber padecido la enfermedad.

A una persona seronegativa se le administra una dosis única de vacuna triple vírica.

Varicela

El control de la varicela en el entorno sanitario es extremadamente importante dada la alta contagiosidad de esta enfermedad. La transmisión hospitalaria está bien documentada y generalmente se produce a partir de un individuo que se encuentra en fase de incubación de la enfermedad.

La varicela en el adulto es una enfermedad no exenta de formas graves y complicaciones potencialmente fatales. El contagio a mujeres embarazadas puede dar lugar al síndrome de varicela congénita o a una varicela neonatal, potencialmente grave.

Se considera que entre el 1-7% de los adultos, trabajadores sanitarios, son susceptibles y no es infrecuente observar casos de varicela en residentes de pediatría, es-

tudiantes de medicina, o trabajadores sanitarios en sus primeros contactos con la población pediátrica.

Una historia clínica en la que conste haber padecido la varicela se correlaciona con la existencia de inmunidad. En los casos en los que la historia previa sea incierta o negativa la susceptibilidad aproximada oscila entre el 4 - 47% (media 15%) de los casos.

El personal sanitario susceptible debería ser inmunizado dado el elevado riesgo de transmitir la enfermedad, ya desde el período de incubación, a neonatos, mujeres embarazadas o pacientes inmunodeprimidos.

La inmunización frente a la varicela de las personas susceptibles es una práctica recomendada por el ACIP de los CDC. Deberán administrarse 2 dosis separadas por un intervalo de 4-8 semanas.

En el caso de que un trabajador sanitario vacunado con la vacuna de la varicela desarrolle una erupción localizada o generalizada postinmunización deberá evitarse el contacto con pacientes inmunodeprimidos en el caso de la erupción localizada y la exclusión del centro de trabajo en el caso de una erupción generalizada.

Diversos trabajos han demostrado que la inmunización de los trabajadores sanitarios susceptibles es coste-efectiva para las organizaciones sanitarias

Hepatitis B

La hepatitis B es la enfermedad por excelencia frente a la cual se han realizado recomendaciones para su prevención mediante vacunación al personal sanitario dada la elevada contagiosidad del virus de la hepatitis B cuando se producen contacto parenteral con sangre infectada. El personal sanitario, no quirúrgico, que atiende a niños no presenta un riesgo elevado de contagio dada la baja prevalencia de portadores en este grupo de edad. No obstante la atención cada vez más frecuente de niños no vacunados, provenientes de zonas con elevada transmisión vertical de hepatitis B debería enfatizar la necesidad de cumplir las recomendaciones de vacunación frente a esta, enfermedad, incluso para el personal que habitualmente no realiza actividades con riesgo de infección parenteral.

La vacunación frente a la hepatitis B consta de 3 dosis de vacuna obteniéndose títulos séricos protectores (antiHBsAg \geq 10 mlU/mL en el 95-99% de los adultos sanos vacunados. La pauta recomendada es la de 0, 1, y 6 meses aunque puede utilizarse la pauta acelerada 0, 1, 2 meses en trabajadores sanitarios con elevado riesgo de exposición, caso poco frecuente en el entorno pediátrico. La respuesta puede ser menos óptima en adultos de más de 40 años o pacientes inmunodeprimidos. La administración deberá ser siempre en el deltoides, dado que la administración en el glúteo es menos inmunógena. El embarazo no constituye una contraindicación de la vacunación frente a la hepatitis B.

Gripe

La gripe es una enfermedad muy contagiosa que puede afectar al personal sanitario no vacunado. El consiguiente absentismo puede dificultar la atención de los pacientes en momentos en los que la demanda de atención crece considerablemente.

El reconocimiento del papel de los niños en la transmisión del virus influenza A aumenta aún más si cabe la necesidad de protección del personal sanitario que atiende a niños.

Se han documentado brotes de gripe en el entorno hospitalario incluyendo unidades neonatales. La transmisión de la gripe a paciente no inmunizados con enfermedades crónicas o inmunodeprimidos es especialmente importante.

La inmunización frente al virus de la gripe está recomendada a todo el personal sanitario por el elevado riesgo de padecer la enfermedad y especialmente de transmitirla a los pacientes.

A pesar de la importancia de la vacunación antigripal del personal sanitario existen evidencias de que la cobertura vacunal, en general, es baja. Los motivos que se aducen para no vacunarse son: la eficacia de la vacuna y los posibles efectos secundarios, entre otros.

El embarazo y la lactancia materna no son contraindicaciones para la vacunación y el personal sanitario que se encuentre en estas circunstancias debería vacunarse siguiendo las recomendaciones generales, al inicio de cada temporada gripal (octubre-noviembre) en España.

Tos ferina

La epidemiología de la tos ferina ha variado considerablemente en los países con coberturas vacunales elevadas en los que las tasas más altas de incidencia corresponden a lactantes menores de un año y a adolescentes y adultos jóvenes.

Los adolescentes y adultos (personal sanitario que atiende a niños) tienen un importante papel en la transmisión de la infección por *Bordetella pertussis* porque la inmunidad inducida por la vacunación disminuye con la edad y además la enfermedad en adultos con cierta frecuencia no se diagnostica adecuadamente dada la clínica atípica y la ausencia de los síntomas clásicos.

Se han descrito muchos brotes de tos ferina en entornos sanitarios pediátricos y se han demostrado por serología infecciones en el personal sanitario, estudiado durante varias temporadas consecutivas.

Hasta muy recientemente no existía la posibilidad de inmunizar al personal sanitario frente a la tos ferina. La introducción de la vacuna dTpa (Boostrix®) plantea la posibilidad de la inmunización activa de adultos.

La mayor dificultad radica en identificar aquellas personas que no posean una adecuada inmunización frente a esta enfermedad. No existen recomendaciones actuales sobre la periodicidad en la que esta vacuna debería administrarse en el personal sanitario, ni quien debería ser considerado susceptible y por lo tanto vacunado.

Hepatitis A

Se han descrito brotes de hepatitis A en el entorno sanitario a pesar de lo cual algunos trabajos sitúan el riesgo del personal sanitario al mismo nivel que el de la población general. Sin embargo, la mejora en las condiciones socioeconómicas de la población conlleva un aumento de adultos seronegativos frente al virus de la hepatitis A. Esto es relevante en el caso de personal sanitario que trabaja con niños dada la posibilidad de contagio de los adultos seronegativos por pacientes que padecen la infección subclínica y por lo tanto son difícilmente identificables.

Las recomendaciones de vacunar de la hepatitis A a grupos de población con elevado riesgo por exposición laboral no han definido claramente estos criterios de exposición. No obstante diversos estudios demuestran que los trabajadores sanitarios presentan un riesgo potencial de contagio con el virus de la hepatitis A habiéndose producido brotes de esta infección en áreas de atención pediátrica. No existen recomendaciones que indiquen la necesidad de vacunar de forma sistemática a todo el personal sanitario de la hepatitis A, sin embargo parece recomendable estudiar individualizadamente la vacunación de la hepatitis A al personal sanitario seronegativo que atiende a niños.

Viruela

La vacunación frente a la viruela se ha debatido extensamente en los últimos dos años a raíz de la creciente preocupación sobre la reaparición de esta enfermedad como consecuencia de actos de bioterrorismo.

Las autoridades sanitarias de cada país son las encargadas de planificar la posible vacunación de grupos de población que deberían estar protegidos para poder actuar de forma eficiente si se produjese un ataque bioterrorista de estas características. Probablemente algunos equipos sanitarios, entre los que debería encontrarse personal pediátrico, deberían ser inmunizados en una primera fase de esta planificación.

Revacunación

En el caso de no desarrollar anticuerpos específicos para sarampión, rubéola, parotiditis, varicela o hepatitis B se puede administrar una dosis adicional de la vacuna correspondiente (pauta completa de 3 dosis para la hepatitis B) para inducir una res-

puesta inmune. No obstante, en caso de no obtenerse después de esta vacunación complementaria, debe considerarse a la persona como «no protegida», hecho que deberá ser tenido en cuenta según el lugar de trabajo que desarrolle.

Trabajadoras sanitarias embarazadas

Las mujeres sanitarias dedicadas a la atención pediátrica deben seguir las mismas recomendaciones generales que el resto del personal sanitario pero dada la elevada proporción de personal femenino en todos los ámbitos de atención pediátrica debería prestarse especial atención a las recomendaciones sobre rubéola, varicela y gripe. La administración de la vacuna gripal frente a influenza A y B es segura durante el embarazo y los CDC recomiendan la vacunación de todas las embarazadas que se encuentren en el segundo o tercer trimestre de embarazo durante la temporada gripal. Esta recomendación es importante dada la elevada circulación de virus gripal en algunas áreas de atención pediátrica (servicios de urgencias) donde pueden encontrarse mujeres embarazadas. Esta recomendación es seguida por pocas embarazadas seguramente por un error conceptual de considerar el embarazo una contraindicación general de toda vacunación. Durante el embarazo puede realizarse una pauta de vacunación frente a la hepatitis B en personal sanitario susceptible. La vacunación frente a la rubéola y a la varicela está contraindicada en el embarazo por lo que siempre debe administrarse antes del embarazo y con las medidas oportunas para evitar el embarazo en las 4 semanas posteriores a la vacunación.

Estudiantes de medicina

Los estudiantes de medicina están en contacto con pacientes pediátricos en diversos períodos durante su etapa formativa. Las facultades de medicina disponen, en la mayoría de los casos, de planes de vacunación específicos para los alumnos que inician prácticas clínicas, en especial para la hepatitis B. Se han demostrado registros de vacunación incompletos en la población de estudiantes de medicina y por lo tanto deben ser considerados, como el resto del personal sanitario en contacto con pacientes pediátricos en los que se desconoce el estado inmunitario.

Bibliografía

- BAER G, BONHOEFFER J, SCHAAD U, HEININGER U. «Protection against vaccine-preventable diseases in medical students». *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 373-4.
- CAMPINS MARTÍ M. «Vacunas recomendadas en el personal sanitario». En: CAMPINS M, MORAGA FA (Eds) *Vacunas 1999*. Barcelona, Prous Science 1999; 159-177.
- CAMPINS M, TORRES M, BAYAS JM, SERRA C, BRUGUERA M. La vacunación del personal sanitario. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:583-591.

- Centers for Disease Control and Prevention. «Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1998; 47 (RR-6).
- Centers for Disease Control and Prevention. «Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1996; 45 (RR-11).
- CHRISTIAN MA. «Influenza and hepatitis B vaccine acceptance: A survey of healthcare workers». *Am J Infect Control* 1991; 19: 177-184.
- FISCHER PR, BRUNETTI C, WELCH V, CHRISTENSON JC. «Nosocomial mumps: Report of an outbreak and its control». *Am J Infect Control* 1996; 24: 13-8.
- HEININGER U, BÄCHLER M, SCHAAD U. «Attitudes of pediatricians regarding influenza self-immunization: a survey in a Swiss university children's hospital». *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 391-4.
- «Immunization of health-care workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46 (No RR-18)1:42, 1997.
- JOSEPHSON A, KARANFIL L, GOMBERT ME. Strategies for the management of varicella-susceptible healthcare workers after a known exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11: 309-313.
- LIVNI G, PLOTKIN S, YUHAS Y, CHODIK G, ALONI H, LERMAN Y, ASHKENAZI S. «Seroepidemiology of hepatitis A antibodies among children's hospital staff». *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 618-622.
- LYZNICKI JM, BEZMAN RJ, GENEL M. Report of the Council on Scientific Affairs American Medical Association. Immunization of health care workers with varicella vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 348-353.
- «Measles in medical settings-United States». *MMWR Morb Mortal Wkl Rep* 1981; 30: 125-126
- MIRZA A, WYATT M, BEGUE RE. «Infection control practices and the pregnant health care worker». *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 18-22.
- NICHOL KL, HAUGE M. Influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:189-194.
- POLK BF, WHITE JA, DEGIROLAMI PC, MODLIN JF. «An outbreak of rubella among hospital personnel». *N Engl J Med* 1980; 303: 541-5.
- REED CM, GUSTAFSON TL, SIEGEL J, DUER P. «Nosocomial transmission of hepatitis A form a hospital acquired case». *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 400-3.
- RIFFELMANN M, KOESTERS K, SAEMANN-ISCHENKO G, SCHMITT HJ, WIRSING VON KOENIG CH. «Antibodies to pertussis antigens in pediatric health care workers». *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 381-3.

Recursos en Internet

<http://www.mpsp.org/mpsp/Boletines/Boletin1/vacusan.htm>
<http://www.aev.es/aev/html/congresos/icongreso/ponencias/Juanes.pdf>
http://www.euskadi.net/sanidad/salud/datos/pers_sanitario_c.pdf
<ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/mmwr/rr/rr4618.pdf>
<http://www.fisterra.com/vacunas/sanitario.htm>

Preguntas

¿Cuál de las siguientes vacunas puede administrarse con seguridad a una trabajadora sanitaria embarazada?

- A. Sarampión
- B. Rubéola
- C. Parotiditis
- D. Varicela
- E. Hepatitis B

La administración de vacunas de virus vivos atenuados está contraindicada en el embarazo. La vacuna de la hepatitis B puede administrarse durante el embarazo. La respuesta correcta es E.

¿Para cuál de las siguientes enfermedades no existen recomendaciones específicas de vacunación al personal sanitario?

- A. Varicela
- B. Gripe
- C. Rubéola
- D. Tos ferina
- E. Hepatitis B

La vacunación de la varicela al personal sanitario ha sido recomendada por diversos grupos de especialistas. El personal sanitario es objeto de recomendación de vacunación antigripal por todos los organismos reguladores de la materia. Dado el riesgo de rubéola congénita se recomienda a todas las trabajadoras sanitarias la vacunación en caso de ser seronegativas. La vacuna contra la hepatitis B ha sido clásicamente recomendada a todo el personal sanitario con riesgo de contagio a través de sangre. Dada la ausencia hasta hace pocos años de una vacuna adecuada para la inmunización de adultos frente a la tos ferina no existen recomendaciones específicas para esta enfermedad. La respuesta correcta es la D.

¿Cuál es el porcentaje de adultos considerados seronegativos frente al virus de la varicela-zoster?

- A. < 1%
- B. 1-7%
- C. 9%
- D. 10-15%
- E. 20%

La mayoría de los estudios indican que la susceptibilidad de los trabajadores sanitarios frente al virus varicela-zoster oscila entre el 1-7% con una media del 3%. La respuesta correcta es la B.

Vacunaciones en colectivos de difícil accesibilidad a los programas de vacunación

José María Corretger Rauet

Un amplio segmento de la población mundial, sujeto a condiciones de pobreza o marginación social, tiene un difícil acceso a los Servicios de Salud Preventiva y Asistencial. Consecuentemente, entre otras deficiencias, las coberturas vacunales de sus integrantes son muy inferiores a las de la población general. Por ello, es necesaria una adecuada concienciación de este problema, analizando, por un lado, los factores propios de estos colectivos y por otro, las características de los sistemas sanitarios establecidos.

Entre los *factores propios de estos colectivos*, y en grados diversos, merecen destacarse: sus modos de vida; dependencia de hogares monoparentales femeninos, envejecidos o de familia numerosa; una baja cultura educativa y sanitaria; la desinformación y desconfianza ante los organismos oficiales; el miedo a la discriminación; la propia denegación de necesidad de cuidados.

Entre las *características de los sistemas sanitarios establecidos* hay que destacar la escasa estructura organizativa de los servicios sanitarios; la deficiente formación de sus profesionales en el tratamiento óptimo de estas situaciones de marginalidad; la insuficiente integración de los Servicios Sociales en los programas de Salud Pública. Ningún país escapa a esta problemática, aunque su magnitud varía sensiblemente de uno a otro.

La pobreza es una realidad sangrante en los países de baja renta. Como consecuencia, más de 95% de los 14 millones de muertes anuales de niños menores de 5 años ocurren en estos países, y más del 70% son debidas a infecciones evitables mediante vacunas. Pero también en los países desarrollados la pobreza sufre una progresiva extensión, sobre todo en ciertos distritos de las grandes urbes, en los que son norma el hacinamiento y la falta de recursos. En Cataluña, actualmente, unos 105.000 niños viven en la pobreza. En EE.UU., los adolescentes y jóvenes «sin techo» representan una «población oculta» que puede alcanzar los 2 millones de habitantes. Todas estas poblaciones tienen en común un difícil acceso a las medidas pre-

ventivas y terapéuticas continuadas; y, en conjunto, representan colectivos de riesgo de adquisición y diseminación de enfermedades transmisibles como las hepatitis A, B y C, las enfermedades invasoras por meningococo y neumococo, así como la infección por el HIV.

Ciertas **minorías étnicas** constituyen otras colectividades desfavorecidas socioeconómicamente, cuyos bajos niveles de acceso a los Servicios de Salud se traducen en bajos niveles de coberturas vacunales. En España, la comunidad étnica marginal autóctona más extensa y representativa es la gitana, calculada en unas 350.000 personas. El último caso de tétanos infantil ocurrido en territorio español, ocurrió en el año 2000, en un niño gitano de 2 años no inmunizado. En Granada, en 1990, casi un 60% de niños gitanos no habían recibido ninguna vacuna y un 40% habían sido vacunados de forma incompleta. En el primer lustro de los años 1990, el 59% de niños menores de 15 años de unos asentamientos gitanos de Alicante, no habían sido vacunados contra la polio, difteria y tétanos, porcentaje que ascendía a un 79% en los lactantes; sólo un 36% habían recibido la triple vírica y las coberturas de la vacuna antipertussis eran incluso inferiores. Aunque parece ser un hecho que estas coberturas van aumentando, sobre todo gracias a esfuerzos particulares, existen pocos estudios que lo verifiquen a nivel nacional.

El desarrollo de estrategias para asegurar la dispensación y uso sostenidos de vacunas a las poblaciones desamparadas, requiere esfuerzos globales y regionales, públicos y privados. Estos últimos, a nivel global, han culminado en la reciente creación de la «Global Alliance of Vaccines and Immunization» (GAVI), con el objetivo de facilitar la tramitación de compuestos inmunizantes a las zonas del mundo más empobrecidas. La mayoría de países industrializados cuentan con medidas legislativas destinadas a mejorar la accesibilidad de las comunidades pobres a los Servicios de Salud, aunque suelen ser insuficientes. En España, la atención al problema se refleja en numerosas iniciativas generales y locales, que consiguen buenos resultados parciales. Pero su solución exige su mejor conocimiento y una ampliación de perspectivas, en las que el pediatra está en buenas condiciones para colaborar. Entre otras: a) contribuir a la transformación de las actitudes y percepciones de los colectivos marginales sobre las inmunizaciones; b) conseguir una mejor integración de los Servicios Sociales en los programas de salud pública; c) concienciar a los responsables del diseño de las medidas preventivas públicas sobre estas carencias; d) ampliar y estrechar la coordinación entre asociaciones públicas y privadas; e) movilizar recursos humanos y financieros.

Bibliografía

- BEECH BM, MYERS L, BEECH J, KERNICK NJ. «Human Immunodeficiency Syndrome and Hepatitis B and C infections among homeless adolescents». *Sem Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 12-19.
- FELDMAN J, MIDDLEMAN AB. «Homeless adolescents: Common clinical concerns». *Sem Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 6-11.

- FERNÁNDEZ D, BARRERA MT. «Programas vacunales en la comunidad gitana». En: CAMPINS M, MORAGA LLOP FA (eds) Vacunas 2001. Barcelona, Prous Science 2001: 109-116.
- FONE D, HARRIES J, LESTER N, NEHAUL L. «Meingococcal Disease and social deprivation: a small area geographical study in Gwent, U K». Epidemiol Infect 2003; 130: 53-58.
- Fundació Un sol Mon. La pobressa a Catalunya. Barcelona, Caixa Catalunya 2001.
- MARTÍNEZ-CAMPILLO F, MAURA DA FONSECA A, SANTIAGO J et al. «Estudio de la cobertura vacunal e intervención con agentes de salud comunitarios en población infantil marginal gitana de Alicante». Aten Primaria 2003; 31: 234-238.
- OBARO SK, PALMER A. «Vaccines for children: policies, politics and poverty». Vaccine 2003; 21: 1423-1531.
- TORRAS A, RETANA A, GUINOVRT G et al. Profilaxi antitetànica insuficient. Pediatr Cat 2000; 60: 292-296.

Recursos en Internet

- <http://www.vaccinealliance.org/home/index.php>
- http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/pdf/part1-cdn_immuniz_guide-2002-6.pdf
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5201a1.htm>
- <http://www.childrenvaccine.org>

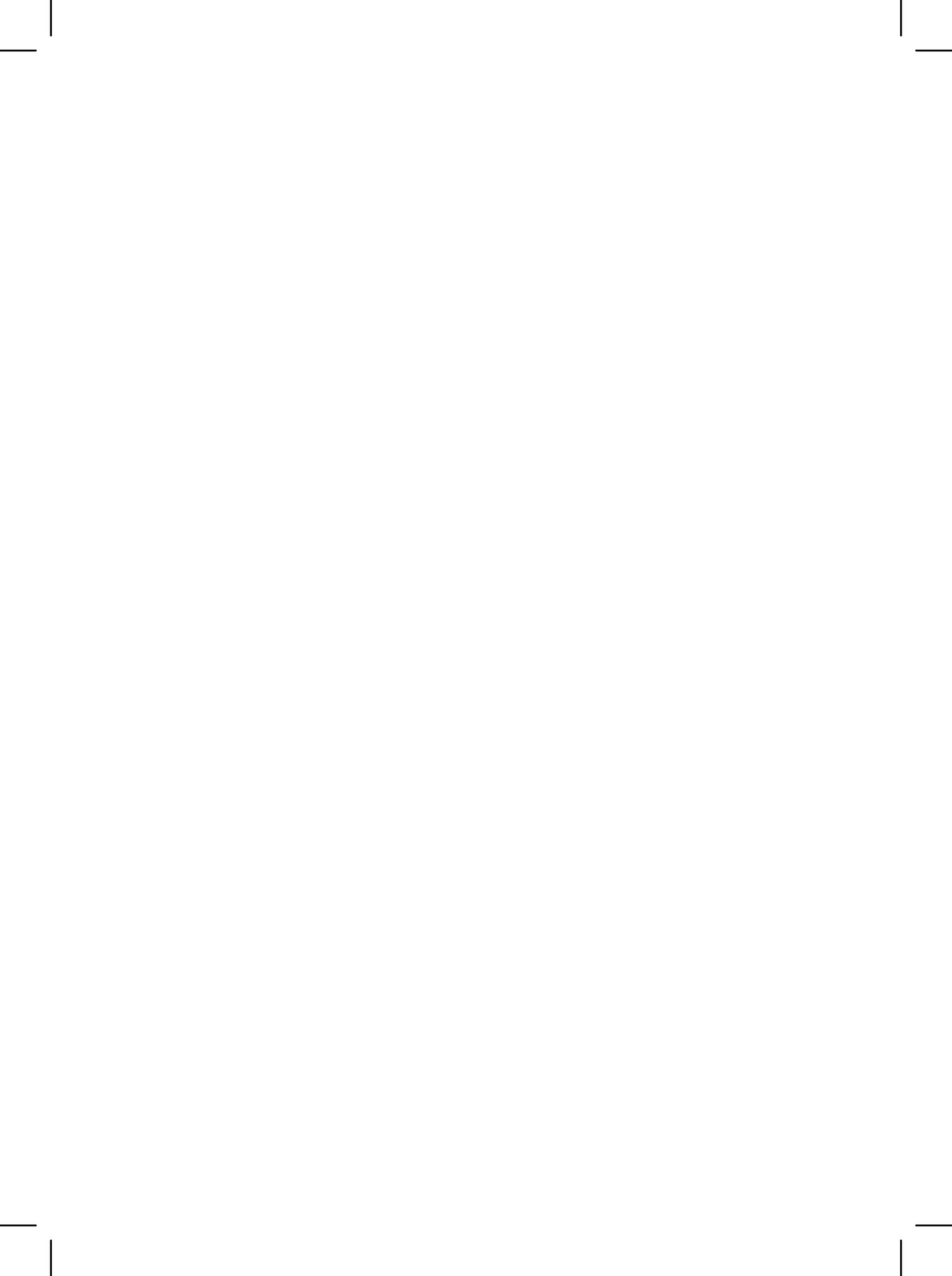
Preguntas

El programa GAVI, ¿resolverá definitivamente las deficiencias vacunales de los países a los que va dirigido?

Esta iniciativa procurará la disponibilidad de las vacunas más necesarias para estos países de baja renta para un período limitado de años. Después, deberán ser los propios países los que se capaciten para producir sus propias vacunas.

¿Qué es el «síndrome de dependencia del donante» en lo que respecta a la financiación de vacunas para países pobres?

Es la consecuencia de la total supeditación a la aportación filantrópica externa de las vacunas, que desemboca frecuentemente en una falta de esfuerzos locales para generar recursos propios sustitutivos.



5.2

Vacunaciones en situaciones de especial riesgo



Vacunaciones en el niño alérgico

José María Corretger Rauet
Romá Baraibar Castelló
Javier de Aristegui Fernández

Distintos componentes de las vacunas pueden causar reacciones alérgicas en cierto tipo de pacientes. Estas reacciones pueden ser locales o generalizadas e incluir reacciones anafilácticas de diversa intensidad y gravedad o **reacciones anafilactoides** —parecidas a la anafilaxia— (como urticaria generalizada, dificultad respiratoria, edema y enrojecimiento peribucal o de vías respiratorias superiores, hipotensión y shock).

Se entiende por **anafilaxia** una reacción multisistémica aguda, potencialmente fatal, debida a la liberación de mediadores químicos (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, factor de agregación plaquetaria, etcétera) por parte de los basófilos y mastocitos, a través de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata (tipo I de Gell y Coombs), por reacción entre un antígeno y un anticuerpo de tipo IgE. La frecuencia estimada de anafilaxia post-vacunal es de 1 caso / 450.000 dosis administradas.

Las reacciones alérgicas vacunales pueden ser debidas al antígeno vacunal (excepcionalmente), a una proteína animal residual, a agentes antimicrobianos, conservantes, estabilizantes u otros componentes de los preparados vacunales (**Tabla 1**).

Tabla 1. Componentes vacunales potencialmente alérgicos

- Antígenos vacunales
- Proteínas residuales (huevo)
- Antimicrobianos (neomicina...)
- Conservantes (tiomersal)
- Estabilizantes (gelatina)
- Otros (látex)

En principio, sólo están **contraindicadas** las vacunas que contienen componentes frente a los cuales el niño presenta una **hipersensibilidad inmediata o de tipo anafiláctico** (Reacción Tipo I de Gell y Coombs), lo cual es poco frecuente y se manifiesta generalmente como consecuencia de una sensibilización previa a componentes vacunales heterólogos.

1. Reacciones alérgicas debidas al propio antígeno vacunal

Vacuna de la tos ferina. Aunque algunos datos de experimentación animal reportaron que podía desencadenar atopia o enfermedades alérgicas, estudios bien controlados no han demostrado estas hipótesis.

Vacunas de difteria y tétanos. La formación de IgE frente a antígenos vacunales parece formar parte de la respuesta inmune normal a la inmunización mediada por TH2 y no está asociada tampoco a enfermedad atópica.

Vacuna del sarampión. Parece suficientemente demostrado que ni la enfermedad ni la vacunación frente a sarampión constituyen un riesgo para el posterior desarrollo de una alergia.

Vacuna de la hepatitis B. No se ha demostrado un incremento de IgE ni desarrollo posterior de alergias debido a los antígenos vacunales, pero sí frente a los aditivos que lleva la vacuna (tiomersal, aluminio, formaldehído (ver más adelante)).

2. Reacciones alérgicas debido a adyuvantes, contaminantes, conservantes y estabilizantes

Sales de aluminio. Dichas sales son causa de asma ocupacional, pero la cantidad que contienen las vacunas y la vía de administración no son capaces de producir tales efectos. Sólo es el responsable de pequeños nódulos pruriginosos y granulomas en el lugar de la inyección relacionados con la formación de IgE antígeno-específica. No se han descrito nunca fenómenos anafilácticos. Por otra parte, el fosfato cálcico preconizado como sustituto del aluminio no se ha mostrado menos alérgico.

Huevo. Las vacunas frente al sarampión, parotiditis, encefalitis centroeuropea y rabia, están preparadas en cultivos celulares —fibroblastos— de embriones de pollo, y contienen sólo trazas de proteínas residuales relacionadas con el huevo, por lo que hoy en día se acepta que pueden administrarse sin problemas a los niños que presentan cualquier tipo de alergia al huevo, puesto. La reacción frente a la ingesta de huevo no se relaciona con la reacción frente a la vacuna. Esta puede administrarse también sin necesidad de practicar pruebas cutáneas ni técnicas de desensibilización, pues su correlación con la presentación de reacciones es pobre (Tabla 2).

Tabla 2. Vacunas obtenidas a partir del cultivo de fibroblastos de embrión de pollo**Sarampión, parotiditis, triple vírica (SRP), encefalitis centroeuropea**

- Contienen trazas mínimas de proteínas derivadas de huevo, por lo que es excepcional la reacción anafiláctica vacunal en niños con alergia al huevo.
- No hay indicación de pruebas cutáneas previas a la vacunación de estos niños.
- Pueden, por tanto, vacunarse con un muy amplio margen de seguridad.
- Las reacciones anafilácticas que puedan observarse en estos casos suelen corresponder a alergia a otros componentes vacunales distintos a las proteínas de huevo (gelatina, neomicina).

Las vacunas que están preparadas a partir de virus cultivados en huevos embrionados, como son las vacunas de la gripe y sobre todo la vacuna frente a fiebre amarilla, presentan mayores cantidades de proteínas derivadas del huevo que las vacunas anteriormente mencionadas.

Se discute si los niños con alergia demostrada al huevo no deberían recibir la **vacuna antigripal** (riesgo 1:76.000), sobre todo si contiene más de 1.2 mcg/mL de proteína de huevo, aunque hay series de vacunados en los que no se aprecia ningún efecto secundario tras la administración de vacunas que contienen cantidades mayores. Se ha descrito un método para administrar la vacuna antigripal a los alérgicos al huevo y asma grave, para evitar las exacerbaciones del mismo tras la vacunación.

En los niños con alergia al huevo la administración de la **vacuna frente a fiebre amarilla**, en principio, debe ser evitada y se debe valorar el riesgo-beneficio antes de administrarla, ya que se han descrito reacciones anafilácticas con una incidencia de 8 casos por millón de dosis administradas (**Tabla 3**).

Tabla 3. Vacunas obtenidas a partir del cultivo de huevos embrionados**Gripe, fiebre amarilla (FA)**

- En estas vacunas, especialmente en la vacuna contra la fiebre amarilla, la cantidad de proteínas de huevo es mayor que la existente en las vacunas derivadas de embrión de pollo, por lo que la posibilidad de anafilaxia vacunal en personas con hipersensibilidad al huevo es más frecuente y, en principio, no deben ser vacunadas.
- Pueden indicarse tests cutáneos (prick, intradermorreacción) previos a la vacunación.

Las vacunas de la **rubéola** y de la **varicela** se preparan en cultivos de células diploides humanas, por lo que se pueden administrar con seguridad a niños con alergia al huevo o a sus proteínas.

Antibióticos. Ciertas vacunas como la triple vírica, antivariola, VPI, antigripal y antirrábica, contienen pequeñas cantidades de neomicina. Los niños con reaccio-

nes anafilácticas a ella no pueden recibir dichas vacunas. En cambio, las alergias de contacto a la neomicina, que son mucho más frecuentes, y son manifestación de una respuesta inmune retardada, no constituyen una contraindicación (Tabla 4). No hay vacunas que contengan penicilina ni derivados.

Tabla 4. Vacunaciones en niños alérgicos a antibióticos contenidos en algunas vacunas (neomicina, polimixina, estreptomina)

- Sólo están contraindicadas las vacunas con antibióticos en aquellos sujetos con reacciones anafilácticas a los mismos (excepcional).
- Lo habitual son reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada (dermatitis de contacto a la neomicina por ejemplo) en cuyo caso no existe ninguna contraindicación vacunal.

Tiomersal. Las reacciones anafilácticas por tiomersal no se han demostrado. En todo caso, debido a la hipotética toxicidad en niños de corta edad, este compuesto mercurial ha sido eliminado como conservante de las vacunas de aplicación sistemática que hasta hace poco lo contenían (DTP, DT, Td, T, Hib, HA, HB) y de otras no sistemáticas (gripe). En algunas otras vacunas restan trazas, pero en éstas y en algunos preparados de uso selectivo que aún lo mantienen (encefalitis, japonesa, encefalitis por garrapatas, enfermedad de Lyme), su potencial reacción alérgica se limitaría a una hipersensibilidad de tipo retardado, que no contraindica su administración.

Gelatina. Se utiliza como estabilizante en algunas vacunas. La hipersensibilidad a la gelatina parece ser más frecuente en la población japonesa y en sujetos HLA-DR9. Las personas con historia de reacción grave de hipersensibilidad a la ingesta de gelatina, no deben ser vacunadas con vacunas conteniendo gelatina como estabilizante. Algunos casos excepcionales de reacciones anafilácticas a la vacuna triple vírica (incidencia de 1 caso / millón dosis), antiámarilla y a algunas, DTPa y de la varicela (Varivax, Merck) no comercializada en España, son atribuibles al componente de la gelatina. No existen antígenos comerciales para la práctica de pruebas cutáneas, por otra parte de dudoso valor, ni protocolos específicos para proceder o no a la vacunación en estos niños.

Formaldehído. Sólo hay un caso descrito de exacerbación de una dermatitis atópica en un niño alérgico al formaldehído tras vacunarle con una vacuna frente a hepatitis B, que lo contenía.

Propiolactona. Es un estabilizante contenido en la vacuna antirrábica HDVC, a la que se responsabiliza de alrededor de 10 reacciones anafilácticas por 100.000 dosis administradas.

Látex. Algunas vacunas se conservan o dispensan en recipientes que pueden contener trazas de látex en su composición, como son por ejemplo los tapones de los viales o los émbolos de las jeringas. En los sujetos con reacciones anafilácticas al lá-

tex, lo cual es excepcional, estaría contraindicada la administración de estas vacunas. Lo habitual son reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada (dermatitis de contacto) en cuyo caso no existe contraindicación vacunal. Sólo hay un caso descrito de reacción alérgica tras administrar la vacuna de la hepatitis B en un paciente con reacción anafiláctica al látex.

3. No son contraindicaciones

—Historia inespecífica de alergia, personal o familiar.

—Procesos alérgicos respiratorios (fiebre del heno, asma bronquial) o cutáneos (eccema), salvo en casos de hipersensibilidad documentada a alguno de los componentes de las vacunas. Sin embargo, su administración no debe realizarse durante los brotes agudos.

—Un tratamiento desensibilizante parenteral concomitante.

—Historia de alergia al pollo o a sus plumas.

—Reacciones de hipersensibilidad retardada (dermatitis de contacto) ocasionadas por la aplicación tópica de neomicina o tiomersal. Las vacunas que contienen estos componentes se administran por vías distintas a la subcutánea, no teniendo prácticamente posibilidades de desencadenar este tipo de reacciones. Son de presentación tardía, a las 24-72 horas de la aplicación del antígeno y están caracterizadas por fenómenos inflamatorios locales como pápulas eritemato-pruriginosas que pueden llegar a necrosarse.

—Tratamientos con corticoides inhalados en procesos respiratorios alérgicos

—Intolerancia a la lactosa.

La **Tabla 5** sintetiza algunas de las recomendaciones expuestas.

Tabla 5. Vacunaciones en enfermedades alérgicas

Enfermedad	Vacuna	Recomendación
Dermatitis atópica/contacto	Todas	No contraindicaciones
Alergia a proteínas bovinas	Todas	No contraindicaciones
Alergia al huevo	Triple vírica	No contraindicada
	Gripe	Con precauciones
	Fiebre amarilla	Contraindicada
Asma bronquial	Gripe	Indicada anualmente

Bibliografía

- BALL LK, BALL R, PRATT RD. «Assesment of thimerosal use in childhood vaccines». *Pediatrics* 2001; 107:1147-1154.
- CABAÑAS MJ. «Aspectos farmacéuticos de las vacunas». En FA MORAGA (ed): Estado actual de las vacunaciones en el niño. Gráficas Campás. Barcelona 1994; 25-36.
- CORRETGER JM. «Urgències relacionades amb l'administració de vacunes». *Pediatr Cat* 2002; 62: S 15 - S 18.
- GRÜBER CH, ILLI S, LAU S, NICKEL R, FORSTER J, KAMIN W, et al. «Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage». *Pediatrics* 2003; 111: e282-e288.
- JAMES JM, BURKS AW, ROBERSON PK. «Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs». *N Engl J Med* 1995; 332: 1262-1266.
- MURPHY KR, STRUNK RC. «Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to eggs proteins». *J Pediatr* 1985; 106: 931-933.
- OFFIT PA, HACKETT CH. «Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases?». *Pediatrics* 2003; 111: 653-659
- POOL V, BRAUN M, KELSO JK, MOOTREY G, CHEN RT, YUNGINGER JW, et al. «Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States». *Pediatrics* 2002; 110: 1-9
- SAKAGUCHI M, NAKAYAMA T, INOUE S. «Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines». *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1058-1061.
- SAKAGUCHI M, YAMANAKA Y, IKEDA K et al. «IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine». *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 263-264.
- ZEIGER RS. «Current issues with influenza vaccination in egg allergy». *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 835-840
- ZENT O, ARRAS-REITER C, BROEKER M, HENNIG R. «Immediate allergic reactions after vaccinations - a post-marketing surveillance review». *Eur J Pediatr* 2002; 161: 21-25.

Recursos en Internet

<http://www.aev.es/ae/html/congresos/iicongreso/pdf/aristegui.pdf>
<http://www.aev.es/ae/html/biblio/art/alergia.jsp?pagina=1>

Vacunaciones en el embarazo y lactancia

Romá Baraibar Castelló

Jose María Corretger Rauet

Javier de Aristegui Fernández

Vacunaciones en el embarazo

Los riesgos de vacunar a una mujer durante el embarazo están establecidos en gran parte sobre bases teóricas. No hay pruebas basadas en series de casos clínicos de que las actuales vacunas aplicadas a la gestante ocasionen efectos adversos en el feto, de manera que se considera que habitualmente los beneficios de la vacunación tanto para la madre como para el feto, sobrepasan los riesgos teóricos. Aunque por prudencia y mientras no se demuestre lo contrario es aconsejable evitar la mayoría de ellas, puede plantearse la necesidad de la vacunación cuando:

- exista una susceptibilidad de la embarazada a contraer la infección y el riesgo de contraerla sea elevado
- la infección natural comporte un grave riesgo para la madre o el feto.
- exista un interés en proteger al feto y recién nacido frente a ella a través de la inmunización trasplacentaria.
- sea improbable que la vacunación acarree daños.

Como normas generales podemos afirmar que:

1. Las vacunas parenterales con virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela) están contraindicadas ya desde un mes antes del embarazo y durante la totalidad del mismo.
2. Algunas vacunas de virus vivos atenuados (antipolio oral, anti-amarílica) pueden prescribirse cuando la posibilidad de exposición materna inmediata sea muy alta, puesto que el riesgo teórico de infección del feto por los virus vacunales es muy inferior al de la infección materna por los virus salvajes.
3. La vacuna antigripal viva atenuada de administración intranasal, no disponible de momento en España, está contraindicada durante toda el periodo gestacional.

4. Incluso para las vacunas no desaconsejadas es preferible administrarlas a partir de las 16 semanas de gestación, es decir durante el 2.º y 3.º trimestres.
5. La vacuna antigripal inactivada y la antitetánica se consideran inocuas en cualquier periodo gestacional. Respecto a esta última, se considera que las mujeres no correctamente inmunizadas en el momento del embarazo deberían vacunarse durante el mismo (ver más adelante).
6. Los teóricos riesgos de las vacunas inactivadas no se han comprobado nunca en la práctica.

Un aspecto que merece una creciente consideración es la vacunación de gestantes para inducir protección al hijo durante sus primeros meses de vida frente a enfermedades potencialmente graves, al tiempo que se inmuniza a la madre; es lo que se conoce con el nombre de **inmunización maternal** y cuyo fundamento se basa en 3 asertos: a) una elevada proporción de anticuerpos IgG inducidos por vacunaciones durante el tercer trimestre de gestación, cruzan la placenta; b) las vacunas inactivadas administradas en este período no suponen riesgo para la madre ni para el feto y c) la inmunización materna no interfiere la inmunización activa posterior del lactante. La intensificación de la inmunidad pasiva del hijo mediante vacunación maternal durante el 3.º trimestre del embarazo está bien demostrada para las vacunas antitetánicas y antigripales. Las vacunas antineumocócicas, antipertúsica acelular y las vacunas conjugadas contra el Hib, podrían conseguir efectos similares. Otras vacunas en fase de investigación están siendo evaluadas en este sentido (VRS, estreptococo B).

Merecen atención algunas consideraciones específicas para cada vacuna.

1. Sarampión, rubéola, parotiditis (SRP o triple vírica)

El sarampión, la rubéola y la parotiditis no modifican su gravedad en la gestante, aunque algunos trabajos mencionan que el sarampión puede facilitar complicaciones cardíacas. La morbilidad es significativa y la mortalidad baja. En el feto, el sarampión materno produce abortos, pérdidas fetales precoces, malformaciones y prematuridad. La transmisión placentaria se considera rara. Para la parotiditis se han descrito aumentos en la incidencia de abortos en relación con la gravedad de la afectación materna. La rubéola durante el embarazo, además de abortos y pérdidas fetales precoces, producen el síndrome de la rubéola congénita.

Dado que no se puede excluir la infección fetal por estos virus vacunales vivos atenuados, por razones teóricas, la madre debería evitar quedar embarazada antes de las 4 semanas siguientes a la administración de la vacuna triple vírica. De la misma manera, antes de proceder a la vacunación de una mujer susceptible, debería preguntársele por la posibilidad de que esté embarazada o prevea estarlo en estas 4 semanas. No está indicado realizar un test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil previamente a la vacunación.

Si una mujer embarazada se vacuna o queda embarazada en este período de las 4 semanas post-vacunación, debería ser informada del riesgo teórico existente, aunque sin embargo no se considera suficiente para aconsejar una interrupción del embarazo.

Aunque se ha aislado el virus vacunal de la rubéola en abortos provocados y mucho más raramente en neonatos, no se han descrito hasta la fecha casos de infección ni anomalías congénitas fetales, síndrome de la rubéola congénita ni otras anomalías, secundarias a la administración de las vacunas de la rubéola, sarampión, parotiditis, ni con la vacuna triple vírica.

La mujer vacunada no transmite virus vacunales a los contactos.

La lactancia materna no es una contraindicación para vacunar a la madre.

La vacunación con la triple vírica o contra el sarampión o la rubéola, debería considerarse en el cuidado postparto de la mujer susceptible.

Recomendación práctica (ACIP): la vacuna triple vírica y sus componentes aislados están contraindicados durante el embarazo y no deberían ser administrados a la gestante.

Ante una exposición conocida reciente: Sarampión: administrar inmunoglobulina sérica inespecífica 0,25 mL/Kg (máximo 15 mL) IM en las siguientes 72 horas.

Rubéola: la inmunoglobulina sérica a dosis de 0,5 mL/Kg podría reducir el riesgo post-exposición pero no se recomienda de rutina;

Parotiditis: ninguna medida disponible

Ante una exposición esperada: ninguna recomendación durante la gestación. Evitar la exposición.

2. Varicela

La varicela puede agravarse por el embarazo y se han descrito mayores incidencias de complicaciones respiratorias (neumonías) y muertes. En el feto, da lugar al síndrome de la varicela congénita (riesgo del 2-5% cuando la infección ocurre durante las primeras 20 semanas de gestación); y en el neonato la varicela neonatal diseminada grave, si la madre padece la varicela entre el 5.º día pre-parto y el 2.º día post-parto.

Los efectos del virus vacunal de la varicela en el feto no están suficientemente estudiados; por lo tanto, la madre no debería vacunarse durante el embarazo. La mujer no gestante que haya sido vacunada debería evitar quedar embarazada hasta al menos un mes después de la administración vacunal. Si una gestante recibe la vacuna, debe ser aconsejada acerca de sus peligros potenciales, pero se trata de una vacuna de virus vivos atenuados cuyo efecto sobre el feto, si lo tiene, debería ser muy leve.

No se ha descrito hasta el momento teratogénesis ni efectos adversos fetales en los neonatos cuyas madres fueron inadvertidamente vacunadas y en estos momentos, la decisión de abortar no estaría justificada. La administración de inmunoglobulina específica antivaricela, (si estuviera disponible), estaría indicada en estos casos.

Por todo ello, algunos autores consideran que ante una situación de alto riesgo de contagio en una persona comprobadamente susceptible a la enfermedad, el riesgo para el feto y la madre al administrar la vacuna sería mucho menor que el de padecer la enfermedad.

Los contactos susceptibles que convivan con una mujer embarazada, pueden recibir la vacuna

La vacunación (2 dosis separadas 4-8 semanas) debería ser considerada muy seriamente en el cuidado postparto de la mujer susceptible.

Recomendación práctica (ACIP): Vacuna contraindicada durante el embarazo.

Ante una exposición conocida de riesgo: Si es susceptible (> 80% de las madres que creen serlo, son inmunes), inmunoglobulina inespecífica, dado que la específica no está disponible en nuestro país, en las primeras 96 horas de la exposición.

Ante una exposición esperada: La vacuna, en principio, no puede ser recomendada en el embarazo

3. Fiebre amarilla

Enfermedad con morbi-mortalidad significativa, aunque no alterada por el embarazo.

Aunque no hay información específica concerniente a los efectos adversos sobre el feto de la administración de la vacuna con virus vivos atenuados contra la fiebre amarilla, en teoría la mujer embarazada no debería ser vacunada. No obstante, la gestante que tenga que viajar (o se haya de ver expuesta) obligadamente a áreas en donde el riesgo de contraer la enfermedad sea alto debería recibir la vacuna, porque el riesgo teórico de la vacunación para el feto es menor que el de contraer la enfermedad, tanto para el feto como para su madre. No se han descrito teratogénesis ni cifras mayores de abortos o mortinatos en vacunadas y el único caso publicado de un niño con infección congénita por el virus de la fiebre amarilla después de la vacunación a la madre, fue normal.

Recomendación práctica (ACIP): Contraindicada la vacunación, salvo cuando la exposición sea inevitable.

Ante una exposición conocida reciente: Después del 6.º mes de embarazo podría justificarse la vacuna ante un contacto próximo con un caso confirmado. Antes de ese momento es discutible el vacunar. Consultar

Ante una exposición esperada: Vacuna viva atenuada 17D (0,5 mL) por vía subcutánea.

4. Poliomielitis

La gravedad de la enfermedad parece acentuarse durante el embarazo. Se han descrito mayores incidencias de abortos y mortinatos en la embarazada que padece la enfermedad durante la gestación. En el feto se ha descrito daño cerebral por anoxia y un 50% de mortalidad para la enfermedad neonatal.

Aunque no se han documentado efectos adversos de las vacunas antipoliomielíticas, tanto de la vacuna oral VPO (virus vivo atenuado) como de la vacuna intramuscular VPI (virus inactivado) en madres gestantes y en sus fetos, se considera que la vacunación contra la polio debería ser evitada durante el embarazo.

Sin embargo, si una embarazada requiere una inmediata protección frente a la enfermedad, puede ser vacunada de la misma manera que a cualquier otro adulto con la vacuna inactivada VPI; incluso, excepcionalmente, si no se dispone de ella, con VPO.

Recomendación práctica (ACIP): Evitar la vacunación durante el embarazo y si hay riesgo inminente de infección, administrar la vacuna inactivada VPI.

Ante una exposición esperada: Revisar estado de vacunación, que en nuestro medio suele ser correcto. Si no es así, administrar vacuna inactivada VPI (0,5 mL) vía subcutánea o intramuscular, repitiendo la dosis a las 4-8 semanas y a los 6-12 meses.

5. Hepatitis A

En el último trimestre del embarazo la gravedad de la hepatitis A puede verse aumentada. El riesgo fetal viene determinado por la gravedad de la enfermedad materna. No se ha comprobado un aumento en la incidencia de abortos ni en la tasa de prematuridad. Hay riesgo de hepatitis neonatal si la enfermedad materna se produce en las 2 semanas previas al parto.

La seguridad de la vacuna de la hepatitis A durante el embarazo no ha sido específicamente determinada; sin embargo, dado que la vacuna es de virus inactivados, el riesgo teórico para el feto es muy bajo.

Recomendación práctica (ACIP): No se considera contraindicada la vacunación. El riesgo asociado a la vacunación debe ser valorado frente al riesgo de que la madre enferme de hepatitis A durante su embarazo.

Ante una exposición reciente a un contacto: Inmunoglobulina inespecífica a dosis de 0,02 mL/Kg, vía IM y considerar la administración de la vacuna al mismo tiempo.

Ante una exposición esperada (o una enfermedad crónica hepática conocida): inmunoglobulina polivalente 0,06 mL/Kg en intervalos de 5 meses o vacuna 1 mL, vía IM en dos dosis separadas 6 meses.

6. Hepatitis B

Posiblemente, la enfermedad puede ser más grave durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre y puede producir una mayor incidencia de abortos, partos prematuros, hepatitis agudas neonatales y una hepatitis crónica en el recién nacido.

Se recomienda actualmente que todas las mujeres embarazadas se sometan a cribado para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), dado el riesgo de transmisión vertical del virus al feto y la posibilidad de efectuar una inmunoprofilaxis activa y pasiva durante el parto para evitar tal transmisión. Si la madre se identifica como negativa para el HBsAg y se considera de alto riesgo de infección* para dicho virus, la vacunación debe ser recomendada.

Si la madre se identifica como HBsAg positiva debe ser cuidadosamente seguida y asegurar que el hijo reciba al nacer una dosis de inmunoglobulina específica anti hepatitis B (0,5 mL) junto a una dosis de vacuna recombinante de hepatitis B (0,5 mL) en las primeras 12 horas de vida, y que después reciba las 2 dosis vacunales restantes al mes y a los 6 meses de vida.

De la limitada experiencia existente se desprende que la vacunación en la gestante no condiciona riesgo aparente para el feto. La vacuna no contiene partículas de HBsAg infecciosas y no causa daño fetal.

Recomendación práctica (ACIP): ni el embarazo ni la lactancia deben ser considerados una contraindicación para recibir la vacuna y ésta debería ser administrada a toda madre de riesgo de padecer una infección por virus de la hepatitis B.

Ante una exposición reciente a un contacto: inmunoglobulina específica anti-hepatitis B (5 mL), vía IM y vacuna recombinante contra la hepatitis B.

Ante una exposición esperada: vacuna recombinante (1 mL), vía IM, con dosis de refuerzo 1 y 5 meses más tarde.

* Trabajadoras sanitarias incluyendo guarderías y instituciones de discapacitados, trabajadoras de hemodiálisis, familiares o pacientes sometidos a ella, frecuentes exposiciones a sangre o derivados sanguíneos (incluyendo dentistas), contactos con portadores crónicos de hepatitis B, historia de enfermedad hepática, donante de sangre rechazada, politransfundida, adicta a drogas, historia de enfermedades de transmisión sexual

7. Gripe

Los datos derivados de la limitada experiencia existente sugieren que la gripe puede causar un aumento de la morbilidad (complicaciones respiratorias, hospitalizaciones) y letalidad en la madre durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. La transmisión del virus gripal al feto por vía transplacentaria es rara y es dudoso que produzcan en algún caso mayor incidencia de abortos o anomalías fetales.

Nunca se han descrito problemas fetales debidas a la vacuna antigripal inactivada.

Recomendación práctica (ACIP): las madres que hayan sobrepasado el primer trimestre de gestación (>14 semanas) durante la estación gripal (octubre-marzo) deberán ser vacunadas con vacuna antigripal inactivada. Las mujeres que tengan condiciones que aumenten el riesgo de complicaciones secundarias a una gripe, deberán ser igualmente vacunadas durante la estación gripal independientemente de su edad gestacional, dado que los estudios en más de 2.000 mujeres embarazadas no han demostrado efectos adversos para el feto asociados a la vacunación antigripal.

La vacuna antigripal de virus vivos atenuados y de administración intranasal, no disponible de momento en España, esta contraindicada durante todo el periodo gestacional.

Ante una exposición reciente a un contacto: ninguna actuación. La amantadina y los fármacos antivirales relacionados con la profilaxis y el tratamiento de la gripe, no están recomendados durante el embarazo.

Ante una exposición esperada: vacuna inactivada de vivos muertos, IM, antes de la estación gripal.

8. Neumococo (vacuna polisacárida de 23 serotipos)

La gravedad de la enfermedad materna no varía con el embarazo. Las repercusiones fetales dependen de dicha gravedad.

La seguridad de la vacuna antineumocócica durante el primer trimestre de la gestación no ha sido evaluada convenientemente, aunque no se han descrito efectos adversos en las madres que han sido inadvertidamente vacunadas y la propia naturaleza de la vacuna hace presuponer un riesgo inexistente.

Recomendación práctica (ACIP): Recomendada la vacunación con vacuna polisacárida de 23 serotipos en madres con asplenia, enfermedades metabólicas, cardíacas, renales, pulmonares e inmunodeprimidas; es decir las indicaciones de vacunación no se modifican por el estado de gestación.

Ante una exposición esperada o si se tiene condición de alto riesgo para la enfermedad: Vacuna polisacárida de 23 serotipos, vía IM. Revacunar cada 5 años.

9. Meningococo (vacuna polisacárida A + C)

La enfermedad no modifica su gravedad durante la gestación y los riesgos fetales dependen de la gravedad de la enfermedad materna.

Los estudios realizados han demostrado que la vacunación es segura y eficaz cuando se administra a una gestante. Se encuentran concentraciones altas de anticuerpos en el cordón umbilical, que disminuyen en los primeros meses después del nacimiento. En estos neonatos la respuesta inmune posterior frente a la vacuna no se ve afectada.

Recomendación práctica (ACIP): Las indicaciones para vacunar frente al meningococo no se ven alteradas por el embarazo.

Ante una exposición esperada (frente a meningococo A o C): Vacuna polisacárida A-C, (0,5 mL), vía IM

Ante una exposición conocida de riesgo: vacunación y profilaxis con ceftriaxona 250 mg, vía IM

10. Fiebre tifoidea

La enfermedad no altera su gravedad en el embarazo. No se dispone de información específica sobre la administración de ninguna de las vacunas contra la fiebre tifoidea en la gestante. El uso de la vacuna atenuada oral Ty21a no estaría permitido, mientras que el de la inactivada IM con Ag Vi purificado podría considerarse en situaciones de riesgo, puesto que desde el punto de vista teórico los peligros para la embarazada y neonato, si los hubiera, serían mínimos.

Recomendación práctica (ACIP): No recomendada la vacunación, excepto en contactos continuados e inevitables debidos a viajes a áreas endémicas.

Ante una exposición conocida reciente: Ninguna medida

Ante una exposición esperada: Vacuna inactivada (0,5 mL), vía IM.

11. Difteria, tétanos y tos ferina (DTP, dTP y dTp)

Estas enfermedades no son más graves durante el embarazo. Existe riesgo teórico de tos ferina neonatal si la madre la padece en los días próximos al parto. El tétanos neonatal tiene una mortalidad de alrededor del 60%.

La vacunación con toxoide Td está actualmente indicada de manera rutinaria en el embarazo. La embarazada previamente vacunada que no haya recibido una dosis de vacuna Td en los últimos 10 años, debe recibir una dosis de recuerdo. La que no haya sido inmunizada o lo haya sido parcialmente debe completar el programa vacunal, lo cual además ofrecerá protección pasiva al neonato. El esquema vacunal recomendado

es de una dosis al menos 60 días antes del parto y una 2.^a dosis 20 ó más días antes del parto. Una única dosis administrada al menos 60 días antes del parto genera concentraciones protectoras de anticuerpos en el 83% de casos. Si el programa vacunal no se ha podido completar durante el embarazo, continuar la serie vacunal en el post-parto.

Aunque nunca se ha demostrado teratogenicidad de la vacuna, es razonable diferir su aplicación más allá del primer trimestre.

La optimización del calendario vacunal para tétanos y difteria debería ser parte del cuidado de la mujer en el periodo del post-parto.

Recomendación práctica (ACIP): La vacuna frente a difteria y tétanos esta indicada y debe administrarse a toda mujer embarazada no correctamente vacunada hasta completar el calendario vacunal completo.

Ante una exposición esperada: Difteria y tétanos: Vacuna TdP o Td o Tdp, (0,5 mL), IM repitiendo la dosis a los 2 y 6 meses.

Tos ferina: La vacunación no es útil. Considerar la administración de eritromicina 2 g/día, durante 14 días.

Ante una exposición reciente (herida de riesgo): Nada, si la mujer está correctamente vacunada con la última dosis de vacuna administrada hace menos de 5 años; si hace más de 5 años, una dosis de vacuna de refuerzo (0,5 mL.); si no se conoce o no está correctamente vacunada, añadir inmunoglobulina anti-tetánica, a dosis de 250-500 U., vía IM.

12. Tuberculosis

La vacuna BCG es una vacuna de bacilos vivos atenuados y por ello no está recomendada su administración durante el embarazo, aunque nunca se ha asociado su administración con efectos nocivos para el feto.

Recomendación práctica (ACIP): Vacunación contraindicada durante el embarazo.

Ante una exposición conocida de riesgo: No vacunar. Contactar con el especialista para iniciar protocolo diagnóstico y en su caso terapéutico.

Ante una exposición esperada: No vacunar. Evitar la exposición.

13. Cólera

No hay información específica sobre la seguridad de la vacuna contra el cólera durante el embarazo. La vacuna disponible en España (CVD 103 HgR), al ser atenuada, en principio estaría contraindicada. Su eficacia es limitada y puede tener efectos secundarios, pero según las circunstancias epidemiológicas en las que se encuentre la gestante, su administración podría ser discutida en países en vías de desarrollo.

Recomendación práctica (ACIP): La vacuna está contraindicada en la gestación

Ante una exposición conocida reciente: Profilaxis con cotrimoxazol en países de baja renta. No en otros países, ni situaciones.

Ante una exposición anticipada: No vacunar. Evitar la exposición

14. Rabia

El embarazo no modifica la gravedad de la enfermedad. Los riesgos para el feto son secundarios a la enfermedad materna. Dados los riesgos potenciales de una profilaxis incorrecta frente a la exposición al virus de la rabia y dado que no se han descrito malformaciones asociadas a ella, el embarazo no se considera una contraindicación de la vacuna de la rabia.

Recomendación práctica (ACIP): si hay riesgo sustancial de exposición al virus, la profilaxis post-exposición está indicada también durante el embarazo.

Ante una exposición conocida reciente: Inmunoglobulina antirrábica 20 UI/Kg (la mitad infiltrada en la herida y la otra mitad IM; toda la dosis vía IM si la herida es en una mucosa) y vacuna HDCV (1,0 mL) los días 0, 3, 7, 14 y 28.

Ante una exposición esperada: vacuna HDCV (1,0 mL), IM los días 0, 7, y 21 ó 28.

15. Peste

Los efectos de la vacuna de la peste sobre el feto en desarrollo son desconocidos. La mujer embarazada que no pueda evitar situaciones de alto riesgo debería informarse sobre las prácticas para reducirlo y debería vacunarse sólo si los beneficios superan a los riesgos potenciales. En general, se acepta la vacunación dado que es una vacuna con microorganismos inactivados.

Recomendación práctica (ACIP): Vacunación en situación de alto riesgo.

Ante una exposición conocida reciente: Cotrimoxazol durante 7 días, si se ha permanecido en un área de 2 metros alrededor de un paciente con neumonía por *Y. pestis*.

Ante una exposición esperada: Vacuna inactivada Greer (1 mL), IM con 2 refuerzos de 0,2 mL a los 2 y 6 meses, sólo si persiste el riesgo.

16. Encefalitis japonesa

No hay información específica sobre la seguridad de esta vacuna en el embarazo, aunque es una vacuna fabricada con virus enteros inactivados. La vacunación supone un riesgo desconocido teórico para el feto por lo que no debería ser administrada rutinaria-

mente durante el embarazo. La embarazada que viaje a una zona de alto riesgo y permanezca en dicha zona, rural, endémica, durante más de 1 mes en la estación de riesgo, podría vacunarse si se considera que los potenciales beneficios superan a los riesgos.

Recomendación práctica (ACIP): Contraindicada la vacunación, salvo cuando las gestantes tengan que viajar a una región donde el riesgo de encefalitis japonesa es alto, en cuyo caso deben ser vacunadas cuando los riesgos teóricos de la inmunización son menores que el riesgo de infección de la madre y del feto.

Ante una exposición esperada (si se cumplen los requisitos anteriores): Vacuna inactivada (1 mL), vía subcutánea a los 0, 7 y 30 días.

17. Viruela

La vacuna antivariólica de virus vivos no debe ser administrada a la mujer embarazada. La infección en mujeres embarazadas ha sido más grave que la infección entre mujeres no embarazadas. Sólo en raras ocasiones el virus salvaje de la viruela se ha asociado a infección fetal y no se conoce que cause malformaciones congénitas. Por lo tanto, los riesgos existentes para la madre y el feto por haber padecido de viruela clínica sobrepasan con creces el riesgo potencial de la vacunación. Además, no existe información que indique que el virus vaccinia sea teratogénico, y la incidencia de vaccinia fetal es baja. Se recomienda además que las personas que van a recibir la vacuna eviten el contacto con embarazadas. Por este motivo, durante la actual campaña de vacunación que se está realizando en los EE.UU. en grupos seleccionados de la población, se realiza una prueba de embarazo previa a todas las mujeres que van a ser inmunizadas. Además, el CDC ha creado un registro nacional de vigilancia de casos de mujeres vacunadas durante el embarazo, que quedaron embarazadas en los 28 días posteriores a la vacunación o que son contactos íntimos de personas vacunadas. Hasta estos momentos se dispone de información de 103 mujeres que recibieron la vacuna inadvertidamente durante el embarazo o quedaron embarazadas en las 4 semanas siguientes. No se ha detectado ningún efecto adverso asociado a la vacunación.

Recomendación práctica (ACIP): Contraindicada la vacunación, salvo cuando las gestantes hayan estado manifiestamente expuestas al virus de la viruela (por ejemplo: cara a cara, en el domicilio, por contacto cercano con paciente enfermo) y que por lo tanto presentan un mayor riesgo de contraer la enfermedad, en cuyo caso deben ser vacunadas.

18. Virus de la encefalitis centroeuropea

La seguridad de la vacuna de virus inactivado durante el embarazo no ha sido establecida, por lo que debe evitarse su administración salvo en situaciones en las que los beneficios superen a los riesgos potenciales.

Disponible en España como medicación extranjera.

19. Tularemia

La seguridad de la vacuna durante el embarazo no se ha establecido, por lo que debe evitarse su administración.

20. *Haemophilus influenzae* tipo b

La administración de esta vacuna no se contempla en una mujer embarazada, dado que la enfermedad invasora en este grupo de edad es muy rara.

La quimioprofilaxis ante una exposición reciente conocida no debería hacerse con rifampicina durante el embarazo.

En la **Tabla 1** se resumen las indicaciones de las vacunaciones durante el embarazo.

Tabla 1. Indicaciones de las vacunas durante el embarazo⁽¹⁾

Indicación	Tipos de vacunas			
	Microorganismos vivos	Microorganismos inactivos	Polisacáridos	Proteínas modificadas
Contraindicada	BCG Sarampión Rubéola Parotiditis Varicela Cólera viva Gripe atenuada			
Selectiva en exposición inevitable inminente o en exposición ya ocurrida	VPO ⁽²⁾ Fiebre amarilla Viruela	Rabia Cólera inactivada Peste		
Selectiva en mujeres de alto riesgo de infección		VPI ⁽³⁾ Tifoidea Vi Hepatitis A Encefalitis japonesa	Neumococo ⁽³⁾ Hib	
Selectiva en brotes		Tos ferina	Meningococo	
Específica si precisa		Gripe inactivada ⁽⁴⁾ Encefalitis por garrapata		Hepatitis B Difteria ⁽³⁾ Tétanos

⁽¹⁾ Ver texto para indicaciones complementarias o sustitutivas.

⁽²⁾ Si no se dispone de VPI, preferible por riesgos teóricos de la VPO.

⁽³⁾ Evitarlas en lo posible en el primer trimestre.

⁽⁴⁾ Dado el elevado riesgo de gripe materna grave durante el 3.º trimestre de embarazo y puerperio precoz, es recomendable la vacunación con vacuna antigripal inactivada, durante la estación «gripal», de las gestantes de > 14 semanas (ACIP).

Vacunaciones y lactancia materna

La lactancia materna no representa obstáculo ni inconveniente alguno para la recepción de cualquier tipo de vacuna por parte de la madre y del niño.

Aunque los virus vacunales vivos pueden multiplicarse en el organismo materno, la mayoría de ellos no se excretan por la leche. El de la rubéola ha sido detectado en la leche materna cuando se inmuniza en el curso de la lactancia, aunque en tan escasas cantidades que no representa ningún peligro para el hijo; incluso en el caso de provocarle una infección sería leve y bien tolerada. El virus de la vacuna contra la varicela no se ha encontrado presente en la leche materna de mujeres vacunadas contra la varicela durante el puerperio.

Tampoco las vacunas inactivadas, recombinantes, de subunidades, polisacáridicas, conjugadas y de toxoides suponen peligro alguno para la madre lactante ni para el recién nacido.

La lactancia natural no impide la respuesta inmune del hijo, que debe recibir las vacunaciones propias de su edad siguiendo la pauta inmunizante prevista en el calendario vacunal. En definitiva, la lactancia no afecta de manera adversa la inmunización ni es una contraindicación para ninguna de las vacunas.

Bibliografía

- ARRAZOLA, M.P., DE JUANES, J.R. «Vacunas y embarazo». En CAMPINS, M., MORAGA, F.A. (eds.). *Vacunas 2001*. Prous Science. Barcelona 2001: 221-228.
- BOHLKE, K., GALIL, K., JACKSON, L.A., SCHMID, D.S., STARKOVICH, P., LOPAREV, V.N. *et al.* «Postpartum varicella vaccination: Is the vaccine virus excreted in breast milk?» *Obstetrics & Gynecology* 2003; 102: 970-977.
- BRENT, R.L. «Immunization of pregnant women: reproductive, medical and societal risks». *Vaccine* 2003; 21(3) 3413-3421.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. Guidelines for vaccinating pregnant women. Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). US Department of Health & Human Services. October 2003.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Using live, attenuated Influenza vaccine for prevention and control of Influenza. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 2003; 52 (RR-13): 1-8.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Cholera Vaccine: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». *MMWR* 37; (No. 40): 2-10.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome». *MMWR* 2001; 50 (No. RR-12): 1-24.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures; recommendations of

- the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». *MMWR* 1991; 40 (No. RR-10): 1-28.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». *MMWR* 2002; 51 (No. RR-02): 1-39.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. *Health Information for International Travel, 1999-2000*. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Atlanta 1999.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Hepatitis B Virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». *MMWR* 1991; 43 (No. RR-13): 4-7.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Inactivated Japanese encephalitis vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1993; 42 (No. RR-1): 12-13.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Measles, mumps and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control mumps: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». *MMWR* 1998; 47 (No. RR-8): 32-3.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Poliomyelitis prevention in United States: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 2000; 49 (No. RR-5): 1-22.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices». *MMWR* 2002; 51 (No. RR-03): 1-31.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Prevention and control of meningococcal disease and meningococcal disease and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 2000; 49(No. RR-7): 1-20.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1996; 45 (No. RR-15): 20-23.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Prevention of plague: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1996; 45 (No. RR-14): 10-17.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1997; 46 (No. RR-8): 1-24.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Prevention of varicella: update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1999; 48 (No. RR-6): 1-5.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Rabies prevention-United States, 1991: recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». *MMWR* 1991; 40 (No. RR-3): 11-12.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in United States. A joint statement by Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices». *MMWR* 1996; 45; (No. RR-4): 13-45.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Vaccinia (Smallpox) Vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». MMWR 1999; 40 (No. RR-14): 6-11.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Women with smallpox vaccine exposure during pregnancy reported to the National Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry. United States, 2003». MMWR 2003; 52: 386-388.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. «Yellow fever vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)». MMWR 1990; 39 (No. RR-6): 1-6.
- COMMITTEE OPINION N.º 282. «Immunization during pregnancy. ACOG. Committee on Obstetric Practice». Obstet Gynecol 2003; 101: 207-212.
- ENGLUND, J.A., GLEZEN, W.P. «Maternal immunization for the prevention of infection in early infancy». Sem Pediatr Infect Dis 1991; 2: 225-231.
- FAIX, R.G. «Immunization during pregnancy». Clinical Obstetrics and Gynecology 2002; 45: 42:58.
- GARBER, R.M., MORTIMER, E.A. «Inmunizaciones: más allá de los conceptos básicos». Pediatrics in Review 1992; 13: 96-104.
- GLEZEN, W.P., ALPERS, M. «Maternal immunization». Clin Infect Dis 1999; 28: 219-224.
- SHIELDS, K.E., GALIL, K., SEWARD, J., SHARRAR, R.G., CORDERO, J.F., SLATER, E. «Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry». Obstet Gynecol 2001; 98: 14-19.

Recursos en Internet

- http://www.acog.org/from_home/publications/misc/bco282.pdf
- http://www.cdc.gov/nip/publications/preg_guide.pdf
- <http://www.aev.es/aev/html/necesita/embVac.htm>
- <http://www.fisterra.com/vacunas/embarazada.htm>
- <http://www.immunize.org/pregnancy/index.htm>
- <http://www.aev.es/aev/html/congresos/icongreso/ponencias/Aristegui.pdf>
- <http://www.cdc.gov/spanish/inmunizacion/pregnant-woman-s.htm>
- <http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.htm>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5217a3.htm>
- <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/preg-factsheet.asp>

Vacunación en niños prematuros

*Felix Omeñaca Terés
José García-Sicilia*

Introducción

Las tasas de prematuridad (nacimiento antes de la 37 semana de gestación) se sitúan en los países desarrollados en el 7-9% y son muy superiores en los países en vías de desarrollo, aunque obviamente con connotaciones muy diferentes. En nuestro entorno estas cifras tienden claramente a aumentar, debido al incremento en determinados hábitos maternos; consumo de drogas, estrés en el trabajo, embarazo en adolescentes y madres por encima de los 35 años, así como en el uso de las modernas técnicas de reproducción asistida con el consiguiente incremento en los nacimientos múltiples, la mayoría de ellos prematuros.

El uso generalizado de los corticoides prenatales y el surfactante, así como los grandes avances conseguidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) han llevado a situar al límite de la prematuridad o de la viabilidad en la 23-24 semana de gestación y en los 500 g. de peso. Hoy en día los esfuerzos se centran en los niños menores de 1.000 g. y 28 semanas de edad gestacional, en ellos se pueden aceptar como razonables tasas de supervivencia próximas al 80% y unas secuelas que no deberían superar el 20%.

El **prematuro grande**, aquel que nace después de la 32 semanas apenas tiene motivo de preocupación, se comporta, desde el punto de vista de la vacunación, a todos los efectos casi como un niño a término. El que despierta mayor interés es el **gran prematuro**, aquel que nace antes de la 32 semanas y particularmente antes de la 28. El hecho de que un prematuro (RNP) cumpla los dos meses de edad ingresado en la unidad neonatal se ha convertido en algo común y habitual y esto ha traído consigo toda una serie de consideraciones entre las que se encuentra el comienzo de su calendario de vacunaciones, al igual que ocurre con cualquier otro lactante.

Los manuales y libros sobre vacunas aportan la opinión de la Academia Americana de Pediatría (AAP) recogida en el Red Book y que dice así... «*Los niños prema-*

turos incluidos, los de bajo peso, deben inmunizarse en la mayoría de los casos de acuerdo con su edad cronológica. En los niños menores de 1.500 g, algunos estudios sugieren una respuesta inmune disminuida. Son necesarios datos adicionales para determinar cual es el mejor esquema de vacunación en estos niños. La dosis de vacuna no debe de reducirse.....». D'Angio en un excelente artículo de revisión profundiza un poco más y refiriéndose al primer párrafo señala: «... en muchas situaciones hay pocos o ningún dato para apoyar estas recomendaciones».

Como en otras parcelas del estudio en Neonatología, y más particularmente en el niño prematuro, nos encontramos en el tema de las inmunizaciones, huérfanos de evidencias, con escasos estudios y pocos de ellos randomizados.

Inmunidad neonatal

La alta incidencia de infecciones en el recién nacido (RN) y más en el prematuro, refleja la inmadurez de su sistema inmunitario. La capacidad de responder a antígenos extraños se adquiere antes del nacimiento. Las células T y B están presentes en el feto desde la 14 semana. Los prematuros de 25-27 semanas con infecciones intrauterinas muestran al nacimiento cifras aumentadas de inmunoglobulinas y también de células productoras de ellas. Aunque la función de las células presentadoras de antígenos esta disminuida, lo defectos más profundos se observan en el comportamiento de las células B.

El recién nacido está en parte protegido por las inmunoglobulinas transmitidas de la madre. La IgG atraviesa la placenta de manera creciente durante la gestación, especialmente durante las últimas 12 semanas, y se complementa con las células e IgA secretora presentes en el calostro y la leche materna. En la 32 semana de gestación la cifra de IgG es aproximadamente la mitad que la del recién nacido a término (RNT)

La presencia de anticuerpos maternos transmitidos pasivamente pueden interferir en la inmunización de los niños, aunque con diverso grado de significación clínica, como ha quedado demostrado en experimentación animal.

Es bien conocido que los RNT responden bien a las vacunaciones frente a la hepatitis B y frente a la vacuna BCG. En general se acepta no iniciar la primovacuna-ción hasta los dos meses para que así en la tercera dosis la cantidad de anticuerpos maternos hayan casi desaparecido. Este hecho puede tener importancia en el RNP con valores mucho más bajos de IgG, lo que supondría un factor positivo en la respuesta a las inmunizaciones. Estos niños responden bien a los antígenos proteicos, pero mal durante los dos primeros años a los antígenos de polisacárido, dependientes de las células B. De aquí, la adquisición de infecciones mediadas por polisacáridos como las producidas por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus agalactiae*.

Peculiaridades de la vacunación en los niños pretérminos

Los primeros trabajos sobre la respuesta inmunitaria a la vacunación de los niños prematuros son de hace dos décadas con diversos esquemas vacunales y con la mayoría de los denominados prematuros grandes (mayores de 32 semanas). Los trabajos posteriores abundan sobre lo mismo e incluyen más niños con edades gestacionales menores, pero sin profundizar demasiado en las diferencias. Emplean además muy diferentes variables: esquemas de vacunación, metodología, poblaciones de prematuros, edades gestacionales, pesos, enfermedades crónicas, corticoides, etcétera. Así, una de las cohortes de grandes prematuros más célebres, la del grupo de D'Angio y Pichichero en Nueva York, la constituyen 16 niños menores de 29 semanas y que más bien resulta una cifra para estimar resultados que para sacar conclusiones, pero que demuestra bien a las claras la dificultad en la investigación con estos niños.

Por otro lado existe en la actualidad gran preocupación por parte de padres y pediatras sobre el número de inyecciones que hay que poner a los niños en cada sesión vacunal. Si no se usan las vacunas combinadas, resulta que con el calendario vacunal vigente debería ponerse a un lactante (en este caso prematuro, que si era de menos de 30 semanas al nacer puede pesar a los dos meses menos de 2.000 g.), ¡seis inyecciones! (DTPa, HB, VPI, Hib, meningococo y neumococo). Aparte de que técnicamente resulta imposible llevarlas a cabo sin mezclar los diversos componentes en los diminutos músculos, la mera idea de tantos pinchazos simultáneos resulta inaceptable e inadecuada para cualquier persona con una mínima sensibilidad.

Otro punto de especial interés en los niños prematuros es el retraso en la cumplimiento de los programas de vacunación. Diversos trabajos demuestran que frecuentemente las inmunizaciones en estos niños se retrasan, por lo que se les expone innecesariamente durante meses a un elevado riesgo frente a enfermedades tan graves como la tos ferina o la enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b o la infección por *S. pneumoniae*, justamente en los primeros meses de vida, cuando estos niños son más vulnerables y la infección es más grave. Existe un auténtico «miedo escénico al prematuro» que no justifica retrasar el calendario vacunal.

Hoy por hoy el usar la edad cronológica —la que tiene el niño desde que nació independientemente de su edad gestacional— para vacunar a todos los prematuros no se discute, aunque como se ha señalado las evidencias en ocasiones no resulten tan contundentes como serían de desear. Esta norma rige también para los niños ingresados y en los que solamente las condiciones clínicas muy adversas en el momento de iniciar las vacunaciones (enfermedad pulmonar crónica grave, infecciones, desnutrición severa, cuadro neurológico grave, etcétera) pueden hacer retrasar el comienzo de las mismas.

Existen pocos estudios analizando la seroprotección a medio y largo plazo en los RNP. El grupo de D'Angio, publicó los resultados de la primovacunación en 1995, a los 3-4 años en 1998 y a los 7 años en 2002. A los 3-4 años encuentran títulos similares comparándolos con niños a término excepto para el PRP (*H. influenzae*) y

poliovirus serotipo 3, hecho que ya habían observado en la primovacunación. A los siete años y después de recibir todos la dosis de recuerdo preescolar (4-6 años) con pertusis de célula completa y polio oral, los RNP muestran una respuesta inferior en casi todos los antígenos estudiados aunque por encima de las concentraciones protectoras, más notable esta disminución en el PRP y en el poliovirus tipo 3. Como señalan los propios autores... *«estas diferencias con los RNT se hacen con el paso de los años más manifiestas, desconociéndose las consecuencias que esto puede tener en la salud de los prematuros a más largo plazo y sugiriéndonos una vez más si es realmente correcto el calendario vacunal que aplicamos a estos niños».*

Vacunaciones en el niño pretérmino

Difteria-tétanos-pertussis (DTP)

Los toxoides diftérico y tetánico son muy inmunógenos y los niveles de seroprotección en los RNP son altos cuando se comparan con los RNT.

La respuesta a la vacuna pertusis de célula entera (DTPe) ha ido considerada como adecuada en los niños prematuros siguiendo diversos esquemas de vacunación. Aunque en general y frente a las diversas vacunas la reactogenicidad en los niños prematuros ha sido considerada baja, en los años noventa aparecieron diversos trabajos retrospectivos y prospectivos llamando la atención sobre los efectos adversos graves tras la inmunización con DTPe generalmente y también con la vacuna Hib. Estos efectos adversos consistían en bradicardia, apnea y desaturaciones con una frecuencia que oscilaba entre el 5-30% de los casos. Se presentaban más en los niños más inmaduros, recomendando algunos autores que la vacunación intrahospitalaria se hiciese bajo una estricta monitorización cardiovascular.

La aparición de las vacunas de pertusis acelulares (DTPa) con una menor reactogenicidad parecía una excelente alternativa para evitar estas complicaciones. Algunos trabajos han demostrado que efectivamente son seguras e inmunógenas. Schloesser, usando una vacuna acelular DTPa de dos componentes obtiene buenas tasas de seroprotección y una reactogenicidad similar al control de niños a término. En otro trabajo, con un esquema 3, 5, 11 meses y una vacuna combinada DTPa-HB se consigue una seroconversión en todos los niños aunque los títulos medios geométricos (GMT) son menores en los RNP.

Poliomielitis

Es un hecho universalmente aceptado que los niños ingresados en el hospital no debían recibir la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) por el riesgo de diseminación del virus vacunal atenuado en las salas de neonatología y en su lugar se ha empleado siempre la vacuna de la polio inactivada (VPI).

La respuesta en los niños prematuros frente a estas vacunas, siguiendo diversos esquemas sólo VPO o VPI o intercalando ambas (esquemas secuenciales), con dos o tres dosis, ha sido en general buena y bastante uniforme. Desde el año 2001 en EE.UU. se sustituyó de manera definitiva y para todos los lactantes la VPO por la VPI debido al riesgo de aparición de polio vacunal. Ante la escasez de estudios con VPI en prematuros, la AAP recomienda una vez más la realización de estudios en esta población. Se ha señalado una baja respuesta inmunógena frente a VPI en prematuros con enfermedad crónica y también en los de muy bajo peso, una mala respuesta frente al serotipo 3 que se prolonga a lo largo del tiempo tras las diversas dosis de refuerzo, sin que los propios autores encuentren una explicación racional a este fenómeno.

Haemophilus influenzae tipo b

Existen pocos y diversos estudios en niños prematuros con vacunas conjugadas frente a Hib. Los primeros trabajos mostraron una deficiente respuesta inmunógena, pero usando sólo dos dosis o centrandó la atención en niños con enfermedad pulmonar crónica. Los resultados mejoraron con un esquema 2, 4, 6 meses usando un oligosacárido unido a la proteína CRM₁₉₇; en la cohorte de 16 niños de D'Angio las tasas de seroconversión (>0,15 mcg/mL) fueron del 100%.

Los mejores resultados con vacuna conjugada PRP-T se obtuvieron con un esquema 2, 4, 12 meses; las tasas de seroprotección alcanzaron el 100% y valores de GMT altos. Los resultados son lógicos ya que la respuesta inmune mejora conforme avanza la edad. Este esquema parece poco apropiado para estos niños, ya que es precisamente en los primeros meses de vida cuando deben estar mejor protegidos dada su mayor vulnerabilidad y mayor gravedad de la enfermedad invasora por Hib.

Se han comunicado malos resultados en niños prematuros vacunados con PRP-T en el esquema 2, 3, 4 meses, seguido en el Reino Unido, y con una vacuna combinada DTPa/Hib, cifras del 55% de seroprotección.

La dexametasona usada con profusión en la pasada década en el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica del prematuro parece afectar de forma significativa, en el aspecto negativo, la respuesta de anticuerpos frente a Hib, por lo que se está estudiando el efecto de una cuarta dosis.

Es conocido y aceptado que las diversas vacunas conjugadas de Hib generan una mejor respuesta inmune cuando se usan solas que combinadas con otras vacunas, sobre todo con la vacuna DTPa. Este fenómeno ha sido refrendado en numerosos trabajos con lactantes sanos y es motivo de discusión y polémica. Los patrones subrogados de protección, a corto (>0,15 mcg/mL) y a largo plazo (>1 mcg/mL) fueron considerados cuando se utilizaban vacunas de polisacárido puro y muchos expertos mantienen que las actuales vacunas conjugadas (polisacárido conjugado con proteína), bien se administren solas o combinadas, producen un efecto de memoria in-

munitaria, por lo que ante un nuevo estímulo, aún con cifras bajas de anticuerpos, se obtendría una respuesta inmune rápida y potente. Por ello se piensa que lo primordial es que el sujeto responda a la vacuna conjugada y de menor importancia el grado cuantitativo de la respuesta.

Hepatitis B

La vacuna contra la hepatitis B ha sido la más estudiada en los RNP. La AAP recomienda en los niños de peso al nacimiento inferior a 2.000 g. al nacer (excepto si la madre es portadora de HBsAg) retrasar la administración de la primera dosis de HB hasta justo antes del alta cuando los niños pesen 2 o más kilogramos o hasta aproximadamente los dos meses de edad coincidiendo con el resto de inmunizaciones.

En el trabajo clásico de Lau, uno de los que sirvió de base para hacer esta recomendación, los autores parten de niños con menos de 1.750 g. al nacimiento, en un grupo los vacunan al nacer y en el otro esperan a que pesen los 2.000 g. Obviamente la edad de vacunación del primer grupo (nacimiento) tiene que diferir notablemente de la del otro grupo (hasta que pesaban 2.000 g.) y quizás esta sea la razón para explicar las diferencias encontradas. En algunos trabajos posteriores parece confirmarse la idea de que es más importante la edad cronológica que el peso a la hora de analizar la respuesta inmunitaria a la vacunación.

Los estudios realizados sobre la vacunación contra la hepatitis B en niños prematuros son más numerosos que con el resto de las vacunas, pero muy heterogéneos. La dosis administrada varía entre 2,5 y 20 mcg, algunos autores han usado cuatro dosis, en algunos estudios se han usado controles históricos y en otros ningún grupo control, y finalmente hay quien ha estudiado los niños en función de la edad gestacional y otros del peso.

En general, como en el resto de vacunas, la respuesta serológica tiene que ver con la edad gestacional, cuanto más inmadurez menor respuesta inmune. Ha sido señalada la desnutrición postnatal como un factor relacionado con la obtención de títulos más bajos, pero curiosamente en niños menos inmaduros.

Algunos autores a tenor de los resultados obtenidos en RNP con la vacuna frente a la hepatitis B recomiendan determinar los títulos de anti-HBs entre 12-24 meses para valorar la necesidad de una dosis de refuerzo. Otros han recomendado cuatro dosis y controlar las concentraciones de anti-HBs solamente en los menores de 1.000 g., especialmente si han padecido alguna infección grave.

La vacuna es muy bien tolerada incluso por los niños más inmaduros. En los niños cuyas madres son HBsAg positivas no debe cambiarse la actuación general de prevención (primeras horas de vida vacuna e inmunoglobulina específica anti-HB en muslos contralaterales, rigidez en el esquema 0, 1, 6 y control serológico posterior).

Meningococo

Existen pocos trabajos en los que se haya estudiado la inmunogenicidad frente a meningococo serogrupo C en niños prematuros. Destaca el trabajo de Snack, quién en un estudio reciente con 105 prematuros menores de 32 semanas de gestación y tras tres dosis de vacuna conjugada antimeningocócica C (oligosacárido conjugado con la proteína CRM₁₉₇) (Meningitec®), obtuvo una tasa de seroprotección del 99% y unos valores de GMT similares al grupo de niños nacidos a término.

Neumococo

En el informe del Kaiser Permanent Vaccine Study Center (EE.UU.) del año 2001, se señala la alta eficacia de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en una gran población de prematuros (4.314 niños menores de 38 semanas de gestación). Asimismo se llama la atención sobre el riesgo aumentado, particularmente en los menores de 32 semanas (9,1 veces más probabilidades que en los niños a término) de presentar una infección invasora por *S. pneumoniae*. En los estudios serológicos en los niños vacunados no se encuentran diferencias en los GMT cuando se comparan los grupos por peso (solo 6 niños de bajo peso frente a 146 de peso normal), pero sí en tres de los siete serotipos estudiados (19F, 9V y 4) al comparar los grupos por edad gestacional (21 pretérmino frente a 131 término).

Vacunas combinadas

Existe muy escasa experiencia en la vacunación de los niños pretérminos con vacunas combinadas. El trabajo de Faldella en Italia se puede resumir diciendo que con la vacuna combinada DTPa-HB se consigue un buen perfil de inmunogenicidad y seguridad aunque los GMT son menores en los niños prematuros.

Otra vacuna conjugada, la DTPa/Hib (reconstituido el componente Hib antes de la inyección) es la usada por Slack y en la que los autores sólo aportan los datos correspondientes a la respuesta serológica al Hib, pero no al resto de antígenos, concluyendo que los niños prematuros responden deficientemente al Hib, como ya ha sido comentado.

Experiencia propia con una vacuna combinada hexavalente en los niños pretérminos

Con todos estos antecedentes se llevó a cabo, en los años 2000-2001, un ensayo clínico en fase III con el objetivo de estudiar la inmunogenicidad y reactogenicidad de la vacuna combinada hexavalente (Infanrix-Hexa®, GlaxoSmithKline) en los niños prematuros comparándolos con un grupo control de niños a término. No parece haber ningún estudio similar con esta u otra vacuna hexavalente.

Se incluyeron 93 niños prematuros y 89 niños nacidos a término y se vacunaron con la vacuna combinada hexavalente Infanrix-Hexa® (DTPa-HB-VPI/Hib) a los 2, 4 y 6 meses de edad. Los niños prematuros se estratificaron por edad gestacional: 36-34 (N=28), 33-31 (N= 24), 30-28 (N= 21) y 27-24 semanas (N=20). Se obtuvo sangre en todos los niños antes de la primera dosis de vacunación y un mes después de la tercera dosis (mes 7 de edad). Los principales resultados globales de inmunogenicidad se encuentran recogidos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Resultados de inmunogenicidad en niños pretérminos y a término vacunados con la vacuna combinada hexavalente Infanrix-Hexa®

Anticuerpos: SP/RV 30 días postvacunación	Prematuros (N = 93)		A término (N = 89)	
	% SP/RV	GMTs (95% IC)	% SP/RV	GMTs (95% IC)
PRP > 0,15 µg/mL	92,5	2,24 (1,65-3,03)	97,8	4,24 (3,20-5,63)
D > 0,1 UI/ mL	100	3,66 (3,06-4,37)	100	5,44 (4,54-6,51)
T > 0.1 UI/ mL	100	2,46 (2.11-2.86)	100	2,30 (1,96-2,70)
HBs > 10 mU/ mL	93,4	634,1 (433,8-927,0)	95,2	867,1 (576,6-1.303,9)
PT RV	98,9	61,3 (53,1-70,8)	98,9	60,4 (53,8-67,8)
FHA RV	100	239,5 (205,8-278,6)	100	252,8 (226,2-282,5)
PRN RV	100	155,3 (131,3-183,7)	98,9	200,3 (167,5-239,5)
Polio tipo 1 > 8	100	424,1 (308,7-582,7)	100	773,7 (577,3-1.037,0)
Polio tipo 2 > 8	100	450,1 (319,8-633,6)	100	614,4 (449,8-839,2)
Polio tipo 3 > 8	100	468,2 (312,0-702,8)	100	1.208,1 (930,9-1.567,9)

SP = seroprotección.

RV = Respuesta Vacunal.

Los niños prematuros inmunizados con la vacuna hexavalente DTPa-HBV-VPI/Hib a la edad cronológica de 2, 4 y 6 meses presentaron una buena respuesta inmune frente a todos los antígenos vacunales, superando el 92% de seroprotección/respuesta vacunal en todos los antígenos considerados. En general, los GMT inducidas fueron menores en los niños prematuros que en el grupo control de niños a término, los títulos alcanzados para la tos ferina fueron similares en ambos grupos. La vacunación fue bien tolerada en los niños prematuros, no encontrándose diferencias en la reactogenicidad local o general al compararlos con el grupo control. Sólo en un niño prematuro aparecieron dos episodios de apnea como efecto adverso y que cedieron con estimulación.

El calendario vacunal en los niños pretérminos durante el primer año de la vida se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Calendario vacunal en los niños pretérminos durante el primer año de vida

- DTPa-HB-VPI/Hib⁽¹⁾ y Meningococo C conjugado (CMR₁₉₇)⁽¹⁾ a los 2, 4, 6 meses de edad cronológica⁽²⁾
- Vacuna neumocócica conjugada heptavalente a los 3, 5, 7 meses de edad cronológica^(2, 3)
- Vacuna antigripal a partir de los 6 meses de edad cronológica⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Los resultados mostrados en la experiencia personal se consiguieron con la vacuna combinada hexavalente Infanrix-Hexa[®] de GSK y Meningitec[®] de Wyeth.

⁽²⁾ Se incluyen todos los niños independientemente del peso y de la edad gestacional. Se retrasará la vacunación en aquellas situaciones clínicas (raras hoy en día) que así lo aconsejen (por ejemplo: niños que permanecen con ventilación mecánica, tratados con corticoides o padecen infecciones actuales o próximas, apneas graves actuales o próximas, etcétera).

⁽³⁾ Esta vacuna se intercala porque no se han efectuado hasta la actualidad estudios de coadministración con las otras dos vacunas.

⁽⁴⁾ En temporada gripal vacunar a todos los niños prematuros que hayan tenido problemas pulmonares o neurológicos graves, desnutrición grave, etcétera. Hacerlo también con los familiares y cuidadores de estos niños.

Bibliografía

- ADENYI-JONES, S.C.A., FADEN, H., FERDON, M.B., KWONG, M.S., OGRA, P.L. «Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants». *J Pediatr* 1992; 120: 686-9.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. «Immunization in special clinical circumstances». In: PICKERING, L.K., ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 54.
- BELLONI, C., DE SILVESTRI, A., TINELLI, C., AVANZINI, M.A., MARCONI, M., STRANO, F. *et al.* «Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth». *Pediatrics* 2003; 111: 1042-1045.
- BERNBAUM, J.C., DAFT, A., ANOLIK, R. *et al.* «Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations». *J Pediatr* 1985; 107: 184-188.
- CLARKE, P., POWELL, P.J., GOLDBLATT, D., ROBINSON, M.J. «Effect of a fourth *Haemophilus influenzae* type b immunization in preterm infants who received dexamethasone for chronic lung disease». *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F58-F61.
- D'ANGIO, C.T., MANISCALO, W.M., PICHICHERO, M.E. «Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae* and polio immunizations». *Pediatrics* 1995; 96: 18-22.
- D'ANGIO. «Immunization of the premature infant». *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 824-825.
- DAVIS, R.H., RUBINOVIC, D., SHINEFIELD, H.R. *et al.* «Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status». *JAMA* 1999; 282: 547-553.
- FALDELLA, G., ALESSANDRINI, R., MAGINI, G.M. *et al.* «The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine». *Vaccine* 1998; 16: 1646-1649.
- KHALAK, R., PICHICHERO, M.E., D'ANGIO, C.T. «Three-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants». *Pediatrics* 1998; 101: 597-560.
- KIRMAN, K.I., LOFTHUS, G., PICHICHERO, M.E. *et al.* «Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants». *Pediatrics* 2002; 109: 498-504.

- KRISTENSEN, K., GYHRS, A., LAURSEN, B. *et al.* «Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants». *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 525-529.
- LAU, Y.L., TAM, A.Y., NG, K.W. *et al.* «Response of preterm infants to hepatitis B vaccine». *J Pediatr* 1992; 121: 862-865.
- OMEÑACA, F., GARCÍA-SICILIA, J., BOCETA, R. *et al.* «Immunogenicity of a combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in preterm infants (< 37 weeks) as a primary vaccination course». 3rd World Congress of WSPID. Santiago, Chile, November 2002.
- OMEÑACA, F., GARCÍA-SICILIA, J., BOCETA, R., SISTIAGA, S., LÓPEZ, G., GARCÍA-CORBEIRA, P. «Immunogenicity of a combined DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalente vaccine in preterm infants after primary and booster doses». ICCAC Congress. Chicago (EE.UU.). September 2003. Poster L-186a.
- PATEL, D.M., BUTLER, J., FELDMAN, S. *et al.* «Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants». *J Pediatr* 1997; 130: 641-643.
- ROBINSON, M.J., CAMPBELL, F., POWELL, P. *et al.* «Antibody response to accelerated Hib immunization in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease». *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed 1999; 80: 69-71.
- SAARI, T.N. and the COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. «Immunization of preterm and low birth weight infants». *Pediatrics* 2003; 112: 193-198.
- SÁNCHEZ, P.J., LAPTOOK, A.R., FISHER, L. *et al.* «Apnea after immunization of preterm infants». *J Pediatr* 1997; 130: 746-751.
- SCHLOESSER, R.L., FISCHER, D., OTTO, W. *et al.* «Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants». *Pediatrics* 1999; 103: 1021.
- SEN, S., CLOETE, Y., HASSAN, K. *et al.* «Adverse events following vaccination in premature infants». *Acta Paediatr* 2001; 90: 916-920.
- SHINEFIELD, H.R., BLACK, S.S., Lewis, E.M. *et al.* «Efficacy of seven valent pneumococcal conjugate vaccine in premature and low birth weight infants». 19th Annual Meeting of ESPID. Istanbul 2001.
- SIEGRIST, C.A., CORDOVA, M., BRANDT, Ch. *et al.* «Determinants of infant response to vaccines in presence of maternal antibodies». *Vaccine* 1998; 16: 1409-1414.
- SLACK, M.H., SCHAPIRA, D., THWAITES, R.J. *et al.* «Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines». *J Infect Dis* 2001; 184: 1617-20.

Recursos en Internet

- http://www.wch.org.au/nets/handbook/index.cfm?doc_id=887
http://www.lasvacunas.org/cursos/nino_prematuro.asp
<http://www.cda.gov.au/pubs/cdi/1998/cdi2210/cdi2210e.htm>
<http://www.cda.gov.au/pubs/cdi/1998/cdi2210/pdf/cdi2210e.pdf>
<http://www.adhb.co.nz/newborn/MedicalGuidelines/ImmunisationOfPretermInfants.htm>
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Link&db=PubMed&dbFrom=PubMed&from_uid=12108319
<http://www.ukparents.co.uk/archives/immpremies.shtml>
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/112/1/193.pdf>

Vacunaciones en niños con enfermedades crónicas

José María Corretger Rauet
Romá Baraibar Castelló

Una importante diversidad de enfermedades de evolución prolongada o crónica precisan adaptaciones de las estrategias de vacunaciones sistemáticas recomendadas, o indicaciones selectivas propias para prevenir infecciones de curso especialmente desfavorable. En otros capítulos del libro se comentan detenidamente algunas que, por su significación o trascendencia, merecen una particular atención: alérgicas, hemato-oncológicas, inmunológicas y neurológicas. Aquí se recordarán indicaciones concretas consensuadas para otras enfermedades crónicas que afectan a órganos o sistemas distintos

Broncopulmonares

—Asma bronquial y otras enfermedades respiratorias crónicas: vacunación antigripal anual a niños de edad superior a los 6 meses.

—Fibrosis quística y otras bronconeumopatías crónicas (exceptuando el asma, a menos que sea tratado con dosis altas de corticoides): vacunación antineumocócica, si no se ha realizado previamente en el contexto de una vacunación sistemática.

Cardíacas

—Cardiopatías congénitas cianóticas, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatías inestables hemodinámicamente: vacunación antigripal anual y antineumocócica (polisacárida en adultos).

Cutáneomucosas

—Epidermolisis ampollosa, mastocitosis, acrodermatitis enteropática, dermatitis atópica y otras dermatopatías no bien controladas que cursen con lesiones de la super-

ficie cutánea: vacuna de la varicela, en niños de edad superior al año. Si se produjese una reacción vacunal en forma de exantema vesiculoso importante, podría tratarse con aciclovir oral

Hepáticas

—Hepatitis B o C crónicas, trasplantados hepáticos: vacunación contra la hepatitis A de los pacientes susceptibles mayores de 1 año de vida, por el especial riesgo de sufrir una infección grave por el VHA

—Cirrosis hepática: vacunación antineumocócica polisacárida en adultos.

Metabólicas y endocrinológicas

—Diabetes mellitus y metabopatías crónicas: vacunación antigripal anual a partir de los 6 meses de edad. Vacunación antineumocócica polisacárida de 23 valencias en los adultos, revacunando a los > de 65 años si hace más de 5 años que fueron vacunados previamente.

Renales

—Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica: vacunación antineumocócica. En los pacientes afectos, debe tenerse presente un posible descenso rápido de los anticuerpos séricos inducidos por la vacuna, lo que puede exigir adaptaciones de la pauta vacunal estándar o revacunaciones. En niños con síndrome nefrótico sensible a corticoides la vacunación contra la varicela es segura y efectiva.

Enfermedades que requieren un tratamiento prolongado con salicilatos

—Enfermedad de Kawasaki, colagenopatías (artritis reumatoide, etcétera): vacunación antigripal, para disminuir el riesgo de síndrome de Reye. Debe asimismo considerarse la vacuna de la varicela, aunque en principio represente una contraindicación, puesto que es presumible que una potencial complicación vacunal curse menos gravemente que un síndrome de Reye

Bibliografía

ALPAY, H., YILDIZ, N., ONAR, A., TEMIZER, H., ÖZCAY, S. «Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephritic syndrome». *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-183.

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. «Immunization and the prevention of Influenza and pneumococcal disease in people with diabetes». *Diabetes Care* 2003; 26: S126-S128.
- CDC. «Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1996; 45 (No. RR-15): 1-30.
- DENNEHY, P.H., JOST, E.E., PETER, G. «Active Immunizing Agents». En: FEIGIN, R.D., CHERRY, J.D. (eds.). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4.^a ed. Philadelphia, WB Saunders 1998: 2731-2769.
- GOLDSTEIN, L. «Safety and efficacy of Influenza vaccine in children». *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1712-1715.
- LIEBERMAN, J.M., GREENBERG, D.P. «Hepatitis A and B vaccines in children». *Adv Pediatr Infect Dis* 1996; 11: 333-363.
- MARCHANT, C.D., KUMAR, M.L. «Immunization». En: JENSON, H.B., BALTIMORE, R.S. (eds.). *Pediatric Infectious Diseases. Principles and Practice*. Norwalk, Appleton & Lange 1995: 295-333.
- REDDING, G., WALKER, R.E., HESSEL, C., VIRANT, F., AYARS, G.H., BENSCH, G. *et al.* «Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma». *Pediatr Inf Dis J* 2002; 21: 44-48.

Recursos en Internet

<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/cronicas.jsp?pagina=1>

Preguntas

Aparte las enfermedades o situaciones referidas en el texto, ¿existen indicaciones precisas para la vacunación en otros procesos patológicos crónicos infantiles?

Varios de ellos pueden plantear interrogantes sobre las vacunas que deban o puedan recibir; pero la experiencia al respecto es muy limitada, sobre todo porque son enfermedades de prevalencia escasa. Se han planteado posibles problemáticas en la administración de vacunas de virus vivos en algunas, como la galactosemia o la acidosis tubular renal. Estos casos deben ser analizados individualmente, valorando su naturaleza, su momento evolutivo y el tipo de tratamiento al que se hallan sometidos, consultando con los especialistas correspondientes en caso necesario.

Vacunaciones en niños con hemofilia y otras diátesis hemorrágicas

*José María Corretger Rauet
Romá Baraibar Castelló*

La inyección intramuscular de productos inmunizantes a niños afectos de trastornos de la coagulación, puede provocar hemorragias en el punto de inoculación. En estos pacientes, no está contraindicada ninguna de las vacunaciones sistemáticas del calendario habitual. Incluso está indicada su ampliación en algunos de ellos: conviene administrar vacunas contra las hepatitis A y B a los que precisen transfusiones de derivados del plasma, dado su alto riesgo de contraer estas infecciones; y, por el mismo hecho, de la hepatitis A a los que reciban terapias anticoagulantes. Para evitar efectos adversos, pueden adoptarse ciertas medidas o precauciones:

- Para su aplicación, se emplearán agujas finas (calibre 23 G) y de la longitud más apropiada para cada ocasión.
- Siempre que las características del preparado lo permitan, se preferirán las vías subcutánea o intradérmica. Cuando sea factible, se sustituirán por técnicas incruentas (vacunas inhaladas o por aerosol).
- En niños que reciben tratamiento con factores de coagulación y cuyo riesgo de hemorragia es elevado, se procurará inyectar la vacuna poco tiempo después de su administración.
- Una vez inyectado el preparado, se aplicará una firme presión sobre la zona de su inoculación durante unos 5 minutos, sin efectuar masaje.
- Es recomendable advertir a los vacunados y a los familiares de la posible aparición de un extenso hematoma en el lugar de la inyección.

Bibliografía

CDC. «General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». *MMWR* 2002; 51 (RR02): 1-36.

Recursos en Internet

http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/pdf/part1-cdn_immuniz_guide-2002-6.pdf

<http://immunise.health.gov.au/handbook/part2.pdf>

Vacunaciones en el niño con enfermedades neurológicas

José María Corretger Rauet

Los niños afectos de trastornos neurológicos deben recibir normalmente las vacunas de indicación sistemática. Sólo en casos excepcionales las enfermedades neurológicas pueden representar una contraindicación y, en algunos pocos, ser necesarias o aconsejables variaciones de las estrategias usuales. Se exponen en los capítulos correspondientes a las vacunas implicadas; en síntesis, son las siguientes:

- En niños predispuestos a padecer convulsiones febriles, es conveniente el uso profiláctico de paracetamol (15 mg/Kg) o ibuprofeno (en los mayores de 6 meses: 5-10 mg/Kg). En estos niños deben priorizarse los preparados vacunales con una reconocida menor reactividad sistémica (por ejemplo, DTPa en vez de DTPe).
- En presencia de una enfermedad neurológica evolutiva, inestable o no filiada, es aconsejable posponer las inmunizaciones capaces teóricamente de descompensarlas (por ejemplo, la DTP: DTPe y DTPa), hasta su estabilización o la consecución de un diagnóstico etiológico.
- En niños que han sufrido una enfermedad neurológica inflamatoria, de tipo autoinmune, presuntamente relacionada con la recepción de vacunas de virus atenuados o inactivados (por ejemplo, una encefalomiélitis o un síndrome de Guillain-Barré), es prudente obviar este tipo de preparados vacunales en sucesivas ocasiones, si no son estrictamente necesarios o insustituibles.
- En niños que padecieron una encefalopatía aguda, con secuelas permanentes, en los 7 días posteriores a una vacunación con DTP, está contraindicada la administración de nuevas dosis vacunales del mismo tipo o equivalentes (por ejemplo, están contraindicadas tanto la DTPe como la DTPa).
- Como en otras circunstancias, deben proporcionarse las recomendaciones precisas a los familiares de estos niños, con el objeto de orientarlos acerca de las eventualidades que puedan preverse en cada caso.

Bibliografía

- CORDERO, J.F. «Reacciones adversas graves e inusuales de las vacunas». En: CAMPINS, M., MORAGA, F.A. (eds.). Vacunas 1998. Barcelona, Prous Science 1998: 197-204.
- DEL TORO, M. «Complicacions neurològiques dels vaccins». *Pediatr Catalana* 2000; 60: 296-301.

Recursos en Internet

http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/pdf/part1-cdn_immuniz_guide-2002-6.pdf

<http://immunise.health.gov.au/handbook/part2.pdf>

Vacunaciones en el niño con síndrome de Down

José María Corretger Rauet

Los niños con síndrome de Down (SD) deben recibir las vacunas sistemáticas de la infancia, por razones contrastadas: a) las repuestas humorales que inducen no difieren de la población en general; b) aunque algunas vacunas (antipertusis acelular, neumocócica 23-valente, antipoliomielítica oral para el poliovirus 1) dan lugar a menudo a títulos geométricos de anticuerpos (GMT) específicos algo inferiores en los niños Down, están dentro de los límites considerados protectores; c) las dosis de refuerzo provocan una adecuada respuesta anamnésica, demostrando una idónea memoria inmunitaria; d) su reactividad no es mayor que en la población general.

Del mismo modo, son indistintas las indicaciones vacunales en caso de padecimiento de dolencias para las que se han consensuado pautas adaptadas o selectivas: determinadas enfermedades crónicas o inmunodeficiencias, enfermedades cardiopulmonares, procesos que requieren un tratamiento inmunosupresor o un trasplante de órgano sólido, etcétera.

De todas maneras, las características inmunitarias y morfológicas de los niños con SD justifican la recomendación de ciertas inmunizaciones selectivas.

1. **Vacunación contra la hepatitis B (HB)**, antes del inicio de la escolaridad, cuando no esté contemplada en el calendario vacunal del lactante, como ocurre en varios países europeos. Las razones son las siguientes: a) los niños con SD, institucionalizados o no, muestran una prevalencia especialmente elevada de infección por el virus de la hepatitis B a partir de su escolarización; b) en los niños con SD afectados de hepatitis B, el estado de portador crónico y el grado de infectividad son particularmente persistentes; c) el aumento de la edad ejerce una influencia negativa sobre la respuesta inmunógena a la vacunación en las personas con SD mientras que en la edad infantil es similar. Estos motivos justifican la inmunización activa contra la hepatitis B en la edad preescolar, si no se ha practicado previamente. La mayoría de autores están asimismo de acuerdo en que estos niños no precisan especiales controles sobre la respuesta serológica vacunal, ni dosis de refuerzo.

2. **Vacunación antineumocócica.** Los niños pequeños con SD son especialmente susceptibles a las infecciones respiratorias; en un programa en el que se prestaba atención domiciliaria, el 30% había tenido neumonía. La incidencia de otitis media está entre las más altas de cualquier población de riesgo; los defectos anatómicos del aparato auditivo y el déficit inmunitario explican en gran parte esta predisposición, capaz de influir negativamente en los procesos de aprendizaje y expresión verbal. La gravedad y recurrencia de estas infecciones es común en los niños con SD. El evidente papel causal del neumococo en estos procesos recomienda una particular atención a su prevención y por tanto en el interés de la administración, ya en el lactante, de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente.
3. **Vacunación antigripal.** Se han documentado anomalías de la respuesta inmune de los niños Down al virus de la gripe. Está asimismo comprobado su papel favorecedor de sobreinfecciones bacterianas óticas y broncopulmonares. El valor preventivo de la vacunación antigripal sobre estas infectopatías adquiere una especial trascendencia en estos niños, en los que la inmunogenicidad de esta vacuna está bien atestiguada.

Bibliografía

- COBO, J., GIL, J., REY-CALERO, J. *et al.* «Inmunogenicidad de la vacuna contra el VHB en deficientes mentales». *Atención Primaria* 1991; 8: 536-541.
- COHEN, W.I. «Health Care Guidelines for individuals with Down Syndrome: 1999 revision (Down Syndrome Preventive Medical List)». *Down Syndrome Quarterly* 1999; 4: 1-16.
- CORRETERO JM. «Vacunaciones en el síndrome de Down». *SD/DS. Revista médica internacional sobre el síndrome de Down*, 1999; 6:1.
- GARCÍA, O., BRUGUERA, M., MAYOR, A. *et al.* «Hepatitis B en una institución abierta para deficientes mentales. Efecto inmunogénico de una vacuna antihepatitis B recombinante». *Enf Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 148-152.
- HAWKES, R.A., BOUGHTON, C.R., SCHROETER, D.R. «The antibody response of institutionalized Down's syndrome patients to seven microbial antigens». *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 298-304.
- LI VOLTI, S., MATTINA, T., MAURO, L. *et al.* «Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome». *Childs Nerv Syst* 1996; 12: 100-102.
- MORAGA-LLOP, F.A., CAMPINS, M. «Vacunaciones en el niño con síndrome de Down». En: DE JUANES, J.R. (ed.). *VIII Jornadas internacionales sobre actualización en vacunas*. Madrid. Marco Gráfico, S.L., 2000: 31-45.
- NURMI, T., LEINONEN, M., HAIVA, V.M. *et al.* «Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome)». *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 485-490.
- TROISI, C.L., HEIBERG, D.A., HOLLINGER, F.B. «Normal immune response to hepatitis B vaccine in patients with Down's syndrome. A basis for immunization guidelines». *JAMA* 1985; 254: 3196-3199.
- VAJRO, P., LETTERA, P., FONTANELLA, A. *et al.* «Vaccination against hepatitis B in preschool children with Down syndrome». *J Intellect Disabil Res* 1992; 36: 77-81.

VAN DAMME, P., VRANCKX, R., MEHENS, A. «Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in institutionalized patients with Down's syndrome». *Vaccine* 1990; 8: S53-S55.

Recursos en Internet

http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/pdf/part5-cdn_immuniz_guide-2002-6.pdf

<http://www.vacunas.net/capitulo9.htm#4>

<http://www.aafp.org/afp/990115ap/381.html>

<http://www.ndss.org/content.cfm?fuseaction=SearchLink&article=37>

http://www.pediatriconcall.com/fordoctor/DiseasesandCondition/approach_to_a_case_of_down.asp

<http://www.fcsd.org>

Vacunaciones en situaciones de inmunosupresión

*Jesús Ruiz Contreras
Javier de Aristegui Fernández
Ángel Hernández Merino*

Vacunación en niños inmunodeficientes e inmunodeprimidos

La aparición de nuevos tratamientos que pueden curar y aumentar la supervivencia de personas con enfermedades neoplásicas o de otra índole ha dado lugar a un incremento progresivo de la población de pacientes inmunodeprimidos. El éxito de los trasplantes de órganos sólidos (TOS) y los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), métodos de tratamiento cada vez más utilizados, se basa, en gran medida, en la eficacia de los tratamientos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto. El precio, sin embargo es alto: en los trasplantes de órganos sólidos será necesario mantener la inmunosupresión durante toda la vida, mientras que en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos la inmunosupresión se extenderá, en el mejor de los casos, durante varios meses e incluso algún año. Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, se hacen anualmente unos 2.000 trasplantes renales, 1.000 hepáticos, 310 cardíacos, 70 pancreáticos y 2.000 de progenitores hematopoyéticos. En general, se aprecia un incremento sostenido de trasplantes a lo largo de los últimos años y es esperable una tendencia similar en el futuro.

Los pacientes inmunodeprimidos no sólo tienen, de forma característica, una mayor incidencia de infecciones, sino que son mucho más graves que en la población normal. Por esto, la vacunación, siempre que sea posible, se encuentra entre las medidas preventivas más importantes.

Principios generales de la vacunación de pacientes inmunodeprimidos

—En general, aunque hay algunas excepciones, las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas

- Las vacunas de microorganismos muertos o de fracciones celulares no implican ningún riesgo, aunque cabe esperar una respuesta subóptima y, a menudo, insuficiente.
- Cuando se va a establecer una inmunosupresión de forma programada, puede ser útil dar dosis suplementarias de las vacunas al menos 2-3 semanas antes de iniciar la inmunosupresión, y acelerar los calendarios vacunales, siempre que sea factible.
- También es recomendable, cuando es posible, verificar el estado de seroconversión tras la vacunación y determinar periódicamente el estado inmune de la persona vacunada, ya que los anticuerpos inducidos por las vacunas desaparecen en un plazo de tiempo más corto que en la población general.
- Las vacunas de virus vivos atenuados se deben administrar, al menos, un mes antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Los donantes de médula ósea tampoco deben recibir este tipo de vacunas en el mes previo a la donación.
- Es probable que las vacunas que se administran mientras un paciente está recibiendo tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas sean menos eficaces, por lo que se recomienda diferir su administración hasta que hayan transcurrido 3 meses después de acabar el tratamiento.

Con todo, en muchas ocasiones no será posible llevar a cabo, de forma óptima, la vacunación de los pacientes con inmunosupresión. Sin embargo, la creación de «barreras inmunes» mediante la vacunación de todas las personas que conviven o se encargan del cuidado de los pacientes inmunodeprimidos, es una medida siempre posible pero, con frecuencia, olvidada (Tabla 1).

Tabla 1. Principios de inmunización de personas que conviven con pacientes inmunodeprimidos

- Debe evitarse la administración de la vacuna oral de poliovirus atenuados (VPO). Además el niño inmunodeprimido debe evitar el contacto, durante 4-6 semanas, con otros niños que hayan recibido la VPO.
- Si las personas que conviven con pacientes inmunodeprimidos tienen que ser inmunizados frente a la polio, se utilizará la vacuna parenteral de poliovirus inactivados (VPI).
- Todos los miembros de la familia, convivientes domiciliarios, deben ser inmunizados con la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) para evitar la exposición del paciente.
- Todos los convivientes, adultos y niños, deben ser vacunados anualmente frente a la gripe. Esta medida es también aplicable al personal sanitario que cuida a los pacientes inmunodeprimidos.
- Las personas susceptibles a la varicela que tienen un contacto estrecho con pacientes inmunodeprimidos (familiares, personal sanitario) deben ser inmunizados frente a esta enfermedad.

Esta estrategia es particularmente importante en enfermedades como la varicela, el sarampión, la rubéola y la parotiditis, frente a las cuales no será posible, en mu-

chas ocasiones, vacunar a los pacientes inmunodeprimidos, por ser vacunas de virus vivos. Hasta un 7% del personal sanitario y un porcentaje similar de adultos jóvenes son susceptibles a varicela, y, por lo tanto, transmisores potenciales.

Los adultos jóvenes constituyen un reservorio importante de tos ferina en la actualidad y podría ser útil administrar dosis de recuerdo con las nuevas vacunas de dTpa.

La vacuna de la gripe es también primordial administrarla a todos los convivientes, ya que esta enfermedad conlleva una elevada morbimortalidad en algunas formas de inmunodepresión.

La vacuna VPO, de virus vivos atenuados, no sólo está contraindicada en los pacientes inmunodeprimidos, sino también en las personas que conviven con ellos por la posibilidad de contagio al eliminar el virus por las heces.

Por último, dado el carácter hereditario de muchas inmunodeficiencias primarias, se deberá estar seguro que no hay otros familiares afectados, con el fin poder realizar las vacunaciones de una forma segura.

Vacunaciones en inmunodeficiencias primarias (IP)

Los calendarios vacunales de los niños con IP dependen de la rama del sistema inmune que está afectada.

Inmunodeficiencias primarias celulares o combinadas

Están contraindicadas todas las vacunas de microorganismos vivos (VPO, sarampión, rubéola, parotiditis, BCG, fiebre amarilla) ya que pueden producir enfermedad diseminada y fatal. Se desconoce con exactitud la inmunogenicidad del resto de las vacunas, aunque probablemente es baja.

Inmunodeficiencias humorales

Además de las infecciones de repetición por bacterias capsuladas, los niños con hipo o agammaglobulinemia tienen un riesgo elevado de enfermedad diseminada fatal y de meningoencefalitis por enterovirus. Por esta razón, la vacunación frente a la polio se hace con la vacuna inactivada (VPI). Las vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis no se recomiendan en pacientes con deficiencias humorales graves (agammaglobulinemia, síndrome de hiper-IgM) aunque hay algunos datos limitados que sugieren que pueden administrarse sin riesgo de complicaciones graves.

No se ha comprobado que la vacunación de niños con déficit selectivo de IgA o de subclases de inmunoglobulinas, IgG2 o IgG4, con vacunas de virus vivos conlleve riesgo de complicaciones graves. Sin embargo, se aconseja utilizar la VPI. Es impor-

tante, vacunar a estos niños frente a neumococo (esquemas mixtos con vacuna conjugada heptavalente y vacuna de 23 polisacáridos puros), meningococo, y gripe anual.

Los niños con inmunodeficiencias humorales puras pueden ser vacunados frente a la varicela. Sin embargo, si el paciente está recibiendo tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas intravenosas la inmunogenicidad de la vacuna puede verse seriamente afectada.

Las vacunas de microorganismos muertos y de componentes celulares son seguras y están recomendadas, ya que aunque no produzcan respuestas humorales en las agammaglobulinemias o en otras inmunodeficiencias humorales graves, son capaces de inducir respuestas celulares que pueden ser protectoras. Sin embargo, si el niño recibe terapia sustitutiva con gammaglobulinas endovenosas, la vacunación debe llevarse a cabo cuando la cifra de inmunoglobulinas séricas está en el valle, unos días antes de la dosis de gammaglobulina. Después de la vacunación puede ser útil retrasar algunos días la administración de la gammaglobulina endovenosa, si esto no supone riesgo para el paciente, con objeto de lograr una mayor eficacia de la vacuna. Es particularmente importante vacunar al niño frente a meningococo (esquemas mixtos con la vacuna conjugada frente a meningococo C —según la edad— y la vacuna de polisacáridos puros A + C, *Haemophilus influenzae* tipo b (vacunas conjugadas) y neumococo (esquemas mixtos con la vacuna conjugada heptavalente y la vacuna de 23 polisacáridos (ver capítulos correspondientes).

La vacuna BCG está contraindicada en todos los casos.

Defectos de la función granulocítica

Puede administrarse cualquier tipo de vacuna, incluso la de microorganismos vivos, con excepción de la vacuna BCG que está contraindicada.

Deficiencias del complemento

No existe ninguna contraindicación. Están especialmente indicadas las vacunas contra bacterias capsuladas como *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo y meningococo (estas dos últimas con esquemas mixtos de vacunas conjugadas y de polisacáridos puros), y gripe.

Vacunaciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

La respuesta inmune a las vacunas en las personas sometidas a un TPH depende del grado de inmunosupresión, que a su vez está en relación directa con el tipo de trasplante (autólogo, alogénico, células madre de sangre periférica), de la intensidad del régimen de acondicionamiento, de la presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH)

y del tratamiento inmunosupresor postrasplante. Como quiera que la EICH es excepcional en el caso de los trasplantes autólogos, dada la ausencia de disparidad antigénica entre el injerto y el huésped, puede esperarse, también, una inmunodepresión menor.

En los TPH no sólo se sustituye el sistema hemopoyético del receptor por el del donante, sino también su sistema inmune. La producción de células hemáticas suele ser normal a las 4-8 semanas del trasplante, pero la recuperación de la función inmune requiere plazos más largos. Aunque las concentraciones de inmunoglobulinas suelen ser normales entre los 3 y 6 meses después del trasplante, las subclases IgG2 e IG4 —los isotipos a los que va ligada preferentemente la respuesta a antígenos polisacáridos— pueden estar disminuidas hasta 18-24 meses. En caso de EIHC, es posible encontrar deficiencias celulares más allá de los 2 años del trasplante.

Por ello, la respuesta a la mayoría de las vacunas —especialmente a las de polisacáridos— es subóptima. La respuesta a los antígenos proteicos, aunque inferior a la de las personas normales, es notablemente superior a la de los polisacáridos no conjugados, y un alto porcentaje de los receptores seroconvierten. Es posible que la respuesta a vacunas sea mejor y más precoz en los trasplantes de células progenitoras de sangre periférica que en el trasplante de médula ósea.

Además de la incapacidad para responder de forma óptima a las vacunas, los pacientes que reciben un TPH acusan una pérdida de inmunidad. Aproximadamente el 50% de las personas con trasplantes alogénicos y un 20% de las que reciben un trasplante autólogo, con concentraciones protectoras de anticuerpos frente a tétanos antes del trasplante, se negativizan en el año posterior al mismo. Además, menos de un 30% de los receptores de un TPH tiene anticuerpos protectores frente a Hib un año después del trasplante. Los anticuerpos frente a los tres tipos de poliovirus también desaparecen en una proporción variable.

La pérdida de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos, más la incapacidad para responder a estos antígenos condiciona un aumento de susceptibilidad a microorganismos como neumococo, *H. influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*. Se ha estimado que hasta un tercio de estos pacientes padecen enfermedad invasora por Hib o neumococo.

Con el prendimiento del injerto, se transfiere al receptor algún grado de inmunidad procedente del donante (inmunidad de adopción). La puesta al día de los calendarios vacunales y la administración de dosis de refuerzo pueden mejorar esta forma de inmunidad y potenciar la respuesta a las mismas vacunas en el receptor. Sin embargo, la inmunidad de adopción es de corta duración y de una eficacia impredecible y, a efectos prácticos, se considera que las personas que han recibido un TPH deben recibir pautas completas de las vacunaciones sistemáticas más otras vacunas no incluidas en el calendario vacunal. Con objeto de mantener los títulos de anticuerpos frente a las diferentes vacunas a lo largo de los meses siguientes al trasplante, se recomienda administrar dosis de refuerzo al receptor, 3-4 semanas antes del trasplante, teniendo en cuenta que las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas, en el mes previo al mismo.

Como se ha citado anteriormente, es de una importancia primordial proteger a los inmunodeprimidos frente a algunas enfermedades transmisibles mediante la vacunación de todos los familiares y personal sanitario encargado de su cuidado. Hay varios estudios que demuestran que los pacientes sometidos a un TPH se contagian de gripe a través de sus familiares o del personal sanitario que los atiende. La infección, cuando ocurre antes del prendimiento del injerto, progresa, con mucha frecuencia, hasta neumonía y tiene una mortalidad de hasta el 50%.

La respuesta a la vacuna de la gripe depende del momento del trasplante. Durante los primeros 6 meses de trasplante la respuesta es 0, entre los 6 y 24 meses el 25%, y más allá de los 24 meses el 60%.

Teniendo en cuenta lo expuesto, los calendarios vacunales en pacientes sometidos a un TPH deben adaptarse a los siguientes principios generales

- En todos los niños que reciben un TPH (allogénico o autólogo) está indicado un programa de reinmunización.
- La reinmunización debería llevarse a cabo a partir de los 12 meses del trasplante siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:
 - No hay enfermedad injerto contra huésped (puede considerarse el uso de vacunas que no sean de virus vivos).
 - El niño ha estado al menos 6 meses sin terapia inmunosupresora (esteroides, ciclosporina) o 12 meses si se van a administrar vacunas de virus vivos.
 - El niño no ha recibido inmunoglobulinas en los tres meses previos
- Todas las personas que reciben un TPH, incluso si padecen EICHC, pueden ser vacunadas con vacunas de microorganismos muertos o de subunidades, aunque cabe esperar respuestas subóptimas.
- La vacuna de la polio oral de virus vivos atenuados (VPO) está contraindicada tanto en el paciente como en los familiares que conviven en el mismo domicilio.
- Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas hasta que hayan transcurrido 18 -24 meses desde el trasplante, y esto siempre y cuando no haya enfermedad injerto contra huésped.
- Está indicada la vacunación anual frente la gripe, tanto en el paciente como en todos sus familiares. También está recomendada la vacunación frente a varicela, en todos los convivientes susceptibles.
- Es recomendable completar, antes del trasplante, el calendario vacunal del donante y administrar dosis de refuerzo con objeto de mejorar la inmunidad de adopción y acortar el período de tiempo en el que el receptor carece de anticuerpos protectores. Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en las 4 semanas previas al trasplante, tanto en el donante como en el receptor.
- El calendario vacunal depende de la edad. En los pacientes mayores de 7 años no se administra la vacuna de tos ferina de células completas. Aunque no se

Tabla 2. Calendario de vacunación en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) según los CDC

Vacunas o toxoide	Esquema vacunal: n.º de dosis y tiempo postrasplante
DTPa/DTPe (niños < 7 años) ⁽¹⁾	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
DT/dTpa (niños ≥ 7 años) ⁽²⁾	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Polio parenteral (VPI)	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Vacuna conjugada frente a Hib	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Hepatitis B	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Meningococo C conjugada ⁽³⁾	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Neumocócica 23-valente ⁽⁴⁾	2 dosis: 12 y 24 meses
Gripe (de unidades o fracciones subcelulares) ⁽⁵⁾	Anual: inicio a los 6-12 meses ⁽⁶⁾
Sarampión/rubéola/parotiditis ⁽⁷⁾	2 dosis: 24 meses y 30 ó 36 meses
Varicela	Contraindicada

Fuente: MMWR 2000; 49(RR-10):1-127.

- (1) DTPa: toxoides diftérico, tetánico y vacunas acelulares de tos ferina; DTPe: toxoides diftérico, tetánico y vacunas de tos ferina de célula entera.
- (2) Td/dTpa: toxoides tetánico y diftérico (tipo adulto); pa: acelular de tos ferina tipo adulto.
- (3) Mientras la situación epidemiológica lo aconseje.
- (4) Aunque no hay datos disponibles sobre la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos, su mayor inmunogenicidad la convierte en la vacuna de elección si el niño que ha recibido el trasplante tiene menos de 6 años de edad, en cuyo caso se utiliza en esquemas mixtos de vacunación con la vacuna de 23 polisacáridos.
- (5) Cuando existe circulación del virus de la gripe en el momento de recibir la vacuna antigripal, está indicado administrar al paciente profilaxis con amantadina o rimantadina durante dos semanas después de la vacunación hasta que haya tenido tiempo de desarrollar anticuerpos. Dosis: niños de 1-9 años de edad: 5 mg/kg/día (máximo 150 mg), oral, en 1 ó 2 dosis. Niños > de 10 años y < 40 kg de peso: 5 mg/kg/día en 1 ó 2 dosis. Niños >10 años y > 40 kg, 200 mg/día en 1 ó 2 dosis. Hay que tener en cuenta que estos fármacos son activos frente a la gripe A pero no frente a la gripe B. La vacunación frente a la gripe esta también recomendada, anualmente en cada estación gripal, en las personas que conviven en el mismo domicilio que el paciente, comenzando antes del trasplante y extendiéndose al menos hasta los 24 meses después del mismo, o más tiempo, si el paciente continúa inmunodeprimido. Además, si son vacunados cuando ya hay brote de gripe, deben recibir profilaxis con amantadina o rimantadina después de la vacunación.
- (6) La vacunación antigripal probablemente no es efectiva cuando se administra en los 6 primeros meses postrasplante. Por tanto, los pacientes que se encuentran en este periodo deben recibir profilaxis continua con amantadina o rimantadina durante el periodo que dure el brote de gripe en la comunidad. Los niños menores de 9 años que son vacunados frente a la gripe por primera vez, deben recibir dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de 1 mes. Estos niños no generan títulos de anticuerpos protectores hasta 6 semanas después de recibir la segunda dosis. Por tanto, deben recibir profilaxis con amantadina o rimantadina durante al menos 6 semanas después de recibir la primera dosis de vacuna.
- (7) Estas vacunas están contraindicadas en situaciones de inmunodeficiencia, como la enfermedad injerto contra huésped crónica o cuando el paciente tiene enfermedad neoplásica maligna.

conoce con certeza la respuesta de estos pacientes a las vacunas acelulares de tos ferina, este tipo de vacunas pueden ser adecuadas para inmunizar a niños mayores de 7 años y adultos.

- Aunque no hay suficiente experiencia, la vacunación frente a neumococo, al menos en los niños menores de 6 años, debe llevarse a cabo utilizando esquemas mixtos de vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada heptavalente y la vacuna de 23 polisacáridos.
- En general las vacunas son más efectivas si se administran al menos 12 meses después del trasplante.

En las **Tablas 2 y 3** se muestran los calendarios vacunales recomendados en estos niños por los CDC y por el Royal College of Paediatrics and Child Health.

Tabla 3. Calendario vacunal en niños sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos TPH según el Royal College of Paediatrics and Child Health

TPH alogénico de un donante hermano idéntico o singénico

- A los 12 meses postrasplante se administran:
 - DTPa (tres dosis con intervalo de 1 mes)
 - VPI (tres dosis con intervalos de un mes)
 - Conjugada de Hib (tres dosis con intervalos de 1 mes)
 - Meningococo C (tres dosis con intervalo de 1 mes)
- A los 15 meses postrasplante se administran
 - Vacuna neumocócica conjugada, inicialmente, seguida por vacuna de 23 polisacáridos una vez que hayan transcurrido 24 meses del trasplante
 - Si el niño es menor de 24 meses de edad, se administran 3 dosis de vacuna conjugada, con intervalos de un mes (posteriormente, como se indica más abajo, se administra la vacuna de 23 polisacáridos)
 - Si el niño es mayor de 24 meses, se administran 2 dosis de vacuna conjugada con un intervalo de 1 mes (posteriormente, como se indica más abajo, se administra la vacuna de 23 polisacáridos)
- A los 18 y 24 meses postrasplante, se administran:
 - Triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) siempre y cuando hayan transcurrido como mínimo 12 meses sin tratamiento inmunosupresor. Estas dos dosis deberían administrarse con un intervalo mínimo de 6 meses, pero la segunda dosis puede darse 4 semanas después de la primera si se produce un brote de sarampión
- A los 24 meses postrasplante se administra:
 - Vacuna neumocócica de 23 polisacáridos (1 dosis)
- Cada otoño se administra:
 - Vacuna antigripal

Cualquier otro TPH

- Reinmunización como anteriormente, pero comenzando y continuando 6 meses más tarde.

Bibliografía

- AVANZINI, M.A., CARRA, A.M., MACCARIO, R. *et al.* «Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation». *J Clin Immunol* 1995; 15: 137-44.
- AVANZINI, M.A., CARRA, A.M., MACCARIO, R. *et al.* «Immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children given bone marrow transplantation: comparison with healthy age-matched controls». *J Clin Immunol* 1998; 18: 193-201.
- BARRA, A., CORDONNIER, C., PREZIOSI, M.P. *et al.* «Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients». *J Infect Dis* 1992; 166: 1021-1028.
- ADELL APARICIO, C., BAYAS RODRÍGUEZ, J.M. Vacunación de pacientes adultos trasplantados de progenitores hematopoyéticos (TPH). Disponible (<http://www.aev.es/ae/html/biblio/biblio01.htm>)
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «Guidelines for preventing opportunistic infections among haematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation». *MMWR* 2000; 49 (No. RR-10): 1-127.
- DE LA CÁMARA, R., BISCHOFBERGER, C., CAMPINS, M., CARRERAS, E. «Inmunización pos-trasplante de progenitores hemopoyéticos: revisión y recomendaciones». *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 146-156.
- HATA, A., ASANUMA, H., RINKI, M., SHARP, M., WONG, R.M., BLUME, K. *et al.* «Use of inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants». *N Eng J Med* 2002; 347: 26-34.
- HENNING, K.J., WHITE, M.H., SEPKOWITZ, K.A., ARMSTRONG, D.A. «National survey of immunization practices following allogenic bone marrow transplantation». *JAMA* 1997; 277: 1148-1151.
- JOHNSTON, B.L., CONLY, J.M. «Immunization for bone marrow transplant recipients». *Can J Infect Dis* 2002; 13: 353-357.
- KING, S.M., SAUNDERS, E.F., PETRIC, M., GOLD, R. «Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplants recipients». *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17: 633-666.
- LJUNGMAN, P. «Immunization of transplant recipients». *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 635-636.
- LUJMAN, P., CORDONNIER, C., DE BOCK, R. *et al.* «Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation». *Bone Marrow Transplant*. 1995; 15: 455-467.
- LUJMAN, P., DURAJ, V., MAGNIUS, L. «Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation». *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 89-92.
- LUJMAN, P. «Immunization in the immunocompromised host». *Curr Op Infect Dis* 1995; 8: 254-257.
- MOLRINE, D.C., GUINAN, E.C., ANTIN, J.H. *et al.* «Donor immunization with *Haemophilus influenzae* type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation». *Blood* 1996; 87: 3012-3019.
- MOLRINE, D.C., GUINAN, E.C., ANTIN, J.H. *et al.* «*Haemophilus influenzae* type b (HIB)-conjugate immunization before bone marrow harvest in autologous bone marrow transplantation». *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 1149-1155.

- PRENTICE, G.H., KIBBLER, C.C. «Host defence defects and possible approaches to their correction in the bone-marrow transplant recipient». *Curr Op Infect Dis* 1995; 8: 229-233.
- ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH. Immunisation of the immunocompromised child. Best Practice Statement. February 2002. http://www.rcpch.ac.uk/publications/recent_publications/Immunocomp.pdf
- SINGHAL, S., MEHTA, J. «Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation». *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 637-646.
- SOMANI, J., LARSON, R.A. «Reimmunization after allogenic bone marrow transplantation». *Am J Med* 1995; 98: 389-398.

Vacunaciones en el trasplante de órganos sólidos (TOS)

La estrategia de vacunación de los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido (TOS) difiere de la de los sometidos a un TPH. En los pacientes sometidos a un TOS la situación inmune del receptor antes del trasplante suele ser normal o está disminuida, y es, sobre todo, a partir del momento del trasplante cuando sobreviene la inmunosupresión como consecuencia de los tratamientos para evitar el rechazo. Esta inmunosupresión se mantendrá, la mayoría de las veces, durante toda la vida. Por tanto, en estos pacientes es esencial completar las vacunaciones antes del trasplante ya que después de realizar el mismo las respuestas a las vacunas van a ser subóptimas, además de estar contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos. El grado de inmunosupresión depende de la enfermedad de base, la presencia o no de rechazo del órgano y del tipo de medicación inmunosupresora.

No hay recomendaciones definidas sobre cómo llevar a cabo las inmunizaciones en los niños que han recibido un TOS, ya que no se conoce la duración de las respuestas a las diferentes vacunas a largo plazo.

Un 80-90% de los niños que han recibido antes del trasplante las inmunizaciones primarias frente a tétanos y difteria mantienen títulos de anticuerpos antitetánicos 10 años después de la primoinmunización. Sin embargo, sólo un 40-60% de ellos tienen anticuerpos frente a difteria. Después del trasplante, la vacunación frente a difteria y tétanos induce títulos de anticuerpos más bajos que en la población general. Además, los títulos descienden más rápidamente y caen por debajo de concentraciones protectoras en un 12-24% de los niños al año de ser vacunados.

Estudios en pacientes con trasplante renal han documentado que la mayoría de ellos pierden los anticuerpos frente a la poliomielitis en el año posterior al trasplante. Sin embargo, entre el 90 y el 98% alcanzan títulos protectores si se les administra un refuerzo con VPI después del trasplante.

En resumen, es posible que los pacientes sometidos a un TOS necesiten dosis suplementarias de vacunas después del trasplante para mantener un buen estado inmune. En el caso de la difteria, es recomendable determinar el título de anticuerpos y administrar refuerzos si es necesario. También, a la vista de los escasos datos exis-

tentes, es recomendable administrar una dosis suplementaria de VPI después del trasplante.

La morbimortalidad asociada a gripe es mucho más alta en los pacientes que reciben un TOS que en la población general. En un estudio, un tercio de pacientes sometidos a un TOS desarrolló neumonía, con una letalidad del 20%. Los datos sobre la inmunogenicidad de la vacuna de la gripe en niños con un TOS son escasos. Algunos estudios en adultos con trasplante hepático y con trasplante renal han demostrado unas tasas de seroprotección superiores al 90%, similares a las de los adultos sanos. En otros estudios las cifras son notablemente más bajas, diferencias probablemente debidas a los distintos regímenes inmunosupresores y a la edad. La utilización de dos dosis de vacuna separadas un mes para llevar a cabo la inmunización frente a la gripe puede incrementar el porcentaje de seroprotección en un 10%, aunque se necesitan más estudios para poder recomendar esta práctica.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) causa una elevada morbimortalidad en pacientes con TOS. Por ejemplo, un estudio demostró que en los pacientes con trasplante cardíaco la hepatitis B causa cirrosis en un 55% en los primeros 10 años después del trasplante, y la muerte en el 17%. Particularmente preocupante ha sido el hecho de que dos estudios hayan demostrado que en un 20 y 9%, respectivamente de pacientes con trasplante cardíaco la infección se adquirió después del trasplante. Como sucede con otras vacunas, la de la hepatitis B induce respuestas inmunes menores en los pacientes trasplantados que en la población normal. Además los títulos caen por debajo de las concentraciones protectoras más rápidamente y las dosis de refuerzo también producen respuestas subóptimas. De ahí la importancia de asegurar la vacunación antes del trasplante, utilizando, incluso, esquemas acelerados, aunque son menos inmunógenos que los esquemas normales. Por ejemplo, un esquema 0, 7 y 21 días produjo títulos protectores de anticuerpos en sólo el 36% de los candidatos a un trasplante hepático.

Después del trasplante, la tasa de seroconversión tras la vacuna de hepatitis B oscila entre el 18 y el 73%.

Por las mismas razones, es aconsejable determinar el título de anticuerpos periódicamente y administrar dosis de refuerzo, si se necesitan.

La vacuna de la hepatitis A está indicada en todos los pacientes con enfermedad hepática crónica, incluso los que están esperando un trasplante, por el riesgo de fallo hepático fulminante si se infectan por este virus. Se ha estimado que la letalidad de pacientes con hepatitis crónica B que se infectan por la hepatitis A es tan alta como el 11% mientras que en la hepatitis crónica C alcanza hasta el 40%. La vacunación se lleva a cabo con dos dosis de vacuna separadas por 6-12 meses. La inmunogenicidad depende del estadio de la enfermedad hepática, habiéndose constatado seroconversión en cifras que oscilan entre el 94 y el 98% en la cirrosis compensada, pero sólo alrededor del 65% en los casos de cirrosis descompensada.

Normas de vacunación en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos (TOS)

—Poner al día los calendarios vacunales, e incluso administrar dosis de refuerzo, en todos los pacientes que estén a la espera de un TOS. Si no hay tiempo, pueden utilizarse esquemas acelerados.

—Las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas un mes antes del trasplante, y en todo el período postrasplante.

—La vacuna de la varicela debe administrarse, si el paciente es susceptible, como mínimo un mes antes del trasplante.

—Están indicadas la vacunación de hepatitis B y hepatitis A, que deberá realizarse, si es posible antes de que el trasplante se lleve a cabo. De hecho, es aconsejable llevar a cabo estas inmunizaciones tan pronto como se haga el diagnóstico de enfermedad crónica hepática. Después del trasplante se recomienda monitorizar los títulos de anticuerpos cada 1-2 años, administrando dosis de refuerzo si es necesario.

—Es recomendable que todos los pacientes reciban una dosis de refuerzo de VPI después del trasplante. Aunque no se conoce el mejor momento, es conveniente que se realice a partir de los 12 meses del trasplante, una vez que el período de máxima inmunosupresión ha pasado.

—Debe realizarse la vacunación anual frente a la gripe, según las normas generales de inmunización frente a esta enfermedad.

—Esta indicada la vacunación frente a neumococo, utilizando esquemas mixtos con la vacuna conjugada heptavalente y la de 23 polisacáridos (referir capítulo de vacunación frente a neumococo).

Bibliografía

- BURROUGHS, M. «Vacunación en pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido». I.º Symposium Intercongresos de la AEV. Madrid, Marco gráfico 2002: 19-31. <http://www.aev.es/aev/html/congresos/iicongreso/pdf/burroughs.pdf>
- BLUMBERG, E.A., ALBANO, C., PRUETT, T. *et al.* «The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients». *Clin Infect Dis* 1996; 22: 295-302.
- DUCHINI, A., GOSS, J.A., KARPEN, S., POCKROS, P.J. «Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols». *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 357-364.
- ENKE, B.U., BOKENKAMP, A., OFFNER, G., BARTMANN, P. y BRODEHL, J. «Responses to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients». *Transplantation* 1997; 64: 2: 237-241.
- HUZLY, D., NEIFER, S., REINKE, P. *et al.* «Routine immunizations in adult renal transplant recipients». *Transplantation* 1997; 63: 839-845.
- IGLESIAS, J., LÓPEZ, J., CAMPINS, M., ORTEGA, J., MORAGA, F.A. «Vacunaciones y trasplante de órgano sólido: revisión y recomendaciones». *An Esp Pediatr* 2003; 58: 364-375.

- KALLINOWSKI, B., BENZ, C., BUCHHOLZ, L., STREMMEL, W. «Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates». *Transplant Proc* 1998; 30: 797-799.
- PIROFSKI, L.A., CASADEVALL, A. «Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host». *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 1-26.
- ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH. Immunisation of the immunocompromised child. Best Practice Statement. February 2002. http://www.rcpch.ac.uk/publications/recent_publications/Immunocomp.pdf
- STARK, K., GÜNTER, M., SCHÖNFELD, C., TULLIUS, S.G., BIENZLE, U. «Immunisations in solid-organ trasplant recipients». *Lancet* 2002; 359: 957-965.

Vacunaciones en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y tumores sólidos

Principios generales de vacunación:

- Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas mientras el enfermo no esté en remisión y esté con quimioterapia, y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Si necesitan recibir la vacuna de la polio para comenzar o completar el calendario de vacunación, se administrará la VPI.
- Los niños con LLA, como excepción, pueden recibir la vacuna de la varicela cuando se cumplen las condiciones referidas (ver capítulo de varicela). Se recomienda vacunar de varicela a las personas que conviven en el mismo domicilio y que son susceptibles a esta enfermedad.
- La VPO está contraindicada en las personas que conviven en el mismo domicilio del paciente, por el riesgo de contagio del virus a través de las heces; sin embargo, pueden recibir la vacuna triple vírica.
- Las vacunas inactivadas, toxoides y vacunas subcelulares pueden administrarse en niños que están en tratamiento por leucemia o tumores sólidos, siguiendo el calendario vacunal, siempre que el paciente esté estable y se prevea que lo va a estar las próximas 3 semanas. Cabe, sin embargo, esperar una menor inmunogenicidad.
- La vacunación frente a *H. influenzae* tipo b está indicada, incluso aunque el niño esté recibiendo quimioterapia. Sin embargo, si el niño es mayor de 15 meses es preferible administrar dos dosis de vacuna, en lugar de una sola como es habitual a esta edad, separadas por un intervalo de 1 ó 2 meses, por la menor respuesta inmune de estos pacientes.
- La vacunación frente a neumococo debe realizarse utilizando esquemas mixtos o vacunación secuencial con la vacuna conjugada heptavalente y la de 23 polisacáridos (ver capítulo de neumococo).
- La vacuna de la gripe está indicada. Aunque existen estudios que muestran que la vacuna antigripal administrada en fase de quimioterapia es segura y efectiva, si es posible, la administración debe realizarse después de suspender la quimioterapia 3-4 semanas antes y con una cifra de neutrófilos superior a

1.000/mm³. Si no se cumplen estas condiciones, la inmunogenicidad de la vacuna puede ser menor, pero no existe aumento de la reactividad.

- Se recomienda administrar un refuerzo de DTPa, VPI, Hib, meningococo C, y vacuna triple vírica a los 6 meses de acabar el tratamiento. Las dosis de refuerzo que tendrían que darse más tarde, siguiendo el calendario vacunal (por ejemplo, refuerzos de los 3-6 años) no se administrarán si correspondiera hacerlo dentro del año siguiente a esta dosis adicional.

Bibliografía

- ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH. Immunisation of the immunocompromised child. Best Practice Statement. February 2002.
- HSIEH, Y.C., LU, M.Y., KAO, C.H.L., CHIANG, B.L., LIN, D.T., LIN, K.S. *et al.* «Response to influenza vaccine in children with leukaemia undergoing chemotherapy». *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 700-704.
- SUNG, L., HEURTER, H., ZOKVIC, K.M. *et al.* «Practical vaccination guidelines for children with cancer». *Paediatrics & Child Health* 2001; 6: 379-383.

Recursos en Internet

- http://www.rcpch.ac.uk/publications/recent_publications/Immunocomp.pdf
<http://www.lasvacunas.org/cursos/inmunocomprometidos.asp>

Niños asplénicos

El bazo es un órgano esencial para la producción de algunos anticuerpos. Además actúa como filtro mecánico de los microorganismos y produce sustancias opsonizantes que favorecen la fagocitosis. Por ello, los pacientes con asplenia funcional (anemia de células falciformes, talasemia mayor, síndrome de asplenia o poliesplenia) o esplenectomizados tienen un mayor riesgo de infecciones graves por bacterias capsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* y otros organismos menos comunes como gramnegativos, *Babesia* y *Capnocytophaga canimorsus* (bacilo DF2), este último asociado a mordeduras de perro. Se ha estimado que la frecuencia de sepsis post-esplenectomía oscila entre el 2 y el 7%. Cualquiera de estas infecciones, sobre todo las neumocócicas, puede cursar como una sepsis fulminante que rápidamente progresa a coagulación intravascular diseminada, púrpura fulminans y muerte. La frecuencia de sepsis fatal postesplenectomía es, sin embargo baja, oscilando alrededor de 1-1,2/1.000 persona-año en adultos y 3/1.000 persona-año en niños. Esto supone una frecuencia 12 veces más alta que la población general (50 veces en el caso de los niños). La mayor parte de las sepsis ocurre en los dos primeros años siguientes a la esplenectomía, pero hasta un tercio tiene lugar entre los 5 y 20 años. El riesgo es mayor en la anemia de células falciformes y en la talasemia mayor que en la esplenectomía postraumática.

El grado de función esplénica que se conserva tras las esplenectomías parciales y los autotrasplantes de bazo no se conoce con certeza, por lo que se considera que las medidas para prevenir la infección son las mismas que en la esplenectomía total.

Se ha demostrado que la administración de penicilina V oral disminuye más del 80% la incidencia de bacteriemia neumocócica en niños con anemia de células falciformes. Sin embargo, en otras formas de asplenia funcional u orgánica este hecho no es evidente y algunos autores piensan que la profilaxis antibiótica puede ser más perjudicial que beneficiosa por la selección de resistencias bacterianas.

Normas de vacunación y profilaxis en pacientes esplenectomizados

—Debe vacunarse al niño frente al neumococo utilizando esquemas mixtos o vacunación secuencial con la vacuna conjugada heptavalente y la de 23 polisacáridos (ver capítulo de neumococo). En caso de esplenectomía programada se recomienda realizar la vacunación al menos 14 días antes de la misma. Si no hay tiempo antes de la esplenectomía, se recomienda esperar 2 semanas después de la misma.

—La vacunación contra *H. influenzae* tipo b está indicada si el niño no está vacunado, siguiendo el esquema de vacunación normal.

—La vacunación antimeningocócica se llevará a cabo utilizando esquemas mixtos con las vacunas conjugadas de meningococo C y la vacuna de polisacáridos puros A+C.

—Profilaxis antimicrobiana. Todos los pacientes con asplenia deben recibir penicilina V oral (125 mg/12 h en niños menores de 5 años y 250 mg/12 h en los mayores de esta edad). La amoxicilina a dosis de 20 mg/Kg/día es otra alternativa. La duración de la profilaxis debe ser, como mínimo, cinco años después de la esplenectomía, o hasta que el niño cumple 5 años en el caso de anemia de células falciformes o talasemia homocigota. Algunos autores prefieren mantener la profilaxis durante toda la vida. Dada la alta prevalencia de cepas de neumococos resistentes a penicilina en nuestro medio existen controversias sobre la idoneidad de estas pautas.

—Es recomendable la vacunación anual de la gripe.

—Ante cualquier enfermedad febril debe contactarse inmediatamente con un médico. Si el paciente no va a tener un acceso fácil y rápido a un médico o centro sanitario (campamentos, excursiones, etcétera) debe ir provisto de amoxicilina o amoxicilina-clavulánico y tomar el antibiótico siempre que le aparezca fiebre u otro signo o síntoma de infección. También es recomendable que lleve un carnet u hoja de información donde conste el riesgo de sepsis fulminante.

—Si la persona es mordida por un animal se realizará profilaxis con amoxicilina-clavulánico a dosis de 30-40 mg/Kg/día, repartidos cada 8 horas, durante 5 días, independientemente de otras medidas.

—Los pacientes deben ser informados de que tienen un riesgo elevado de padecer paludismo grave por *Plasmodium falciparum* si viajan a zonas endémicas, por lo que deben cumplir rigurosamente la profilaxis establecida.

Bibliografía

- CAMPINS, M., MORAGA, F.A. «Vacunación en pacientes con asplenia». En: I Symposium Intercongresos de la Asociación Española de Vacunología. Madrid, Marco Gráfico, S.L., 2002; 69-78.
- GASTON, M.H., VERTER, J.I., WOODS, G. *et al.* «Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia». *N Engl J Med* 1986; 314: 1593-1599.
- STYRT, B. «Risk of infection and protective strategies for the asplenic patient». *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5: 94-100.
- WORKING PARTY OF THE BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY CLINICAL HAEMATOLOGY TASK FORCE. «Guidelines for the prevention and treatment in patients with absent or dysfunctional spleen». *Brit Med J* 1996; 312: 430-434.

Vacunaciones del niño con infección por el HIV

Los niños con infección por el HIV tienen una incidencia comparativamente mayor que el adulto de infecciones por bacterias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Salmonella* sp, etcétera. Se debe a que su sistema inmunitario se destruye, por la acción del virus, antes de que haya adquirido la capacidad para responder a antígenos polisacáridos. La capacidad para responder a antígenos proteicos está, sin embargo, relativamente bien conservada durante el primer año de vida, pero se deteriora rápidamente a partir del segundo. Por esta razón, el calendario vacunal debe completarse lo más rápidamente posible.

Como en otras inmunodeficiencias, las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas, con la excepción de la triple vírica (SRP) y la varicela.

La vacuna SRP está indicada en los niños con infección por el HIV que no tengan inmunodepresión grave definida como un porcentaje de linfocitos CD4 menor del 15% o un número absoluto que varía con la edad (Tabla 4). La recomendación de administrar la vacuna SRS se basa en que cuando se les ha vacunado de forma inadvertida no se han producido efectos secundarios importantes, si no existe inmunosupresión grave. Por el contrario, el sarampión natural en estos pacientes alcanza una letalidad superior al 50%.

La respuesta a la vacuna de sarampión en niños con infección por el HIV es subóptima e impredecible. Además, los títulos de anticuerpos descienden rápidamente. Para lograr que la inmunización sea lo más eficaz posible, se recomienda administrar la primera dosis de triple vírica a los 12 meses y la segunda tan pronto como a los 13 meses, cuando el sistema inmune está todavía indemne. Además, todas las personas que conviven con el niño y que son susceptibles a la enfermedad deben ser vacunadas.

Tabla 4. Grados de inmunosupresión en los niños con infección por el HIV definida por el número y porcentaje de los linfocitos CD4

Categoría	Edad		
	< 12 meses Células/mL (%)	1-5 años Células/mL (%)	6-12 años Células/mL (%)
No inmunosupresión	≥ 1.500 (≥ 25)	≥ 1.000 (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
Inmunosupresión moderada	750-1.499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
Inmunosupresión grave	< 750 (<15)	< 500 (< 15)	< 200 (< 15)

La otra excepción es la vacuna de la varicela. Aunque la varicela no parece tener un riesgo alto de diseminación visceral en los niños con infección por el HIV, son frecuentes las recurrencias en forma de varicela y, sobre todo, de zoster. La aparición de herpes zoster está en relación inversa con el número de linfocitos CD4 en el momento de padecer la primoinfección por el virus varicela-zoster: hasta un 70 -80% de los niños que tienen menos del 15% de linfocitos CD4 (inmunodepresión grave) en el momento de contraer varicela tendrán algún episodio de zoster en los tres años siguientes.

Considerando que, como todos los niños, la gran mayoría de los niños con infección por el HIV padecerán varicela en algún momento de su vida, se recomienda la vacunación frente a esta enfermedad, siempre que estén asintomáticos o con síntomas leves (estadios N1 y A1 de los CDC) y con un porcentaje de linfocitos CD4 superior al 25% (no inmunodeprimidos) (Tabla 4). Se administran dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de tres meses.

La vacunación con BCG puede dar lugar a una infección diseminada por *Mycobacterium bovis*. La persistencia del *M. bovis* después de varios años de haber sido inoculado, incluso en el niño inmunocompetente, puede provocar complicaciones en el momento en que fracasa la inmunidad celular. Por tanto, no es lógico basarse en el estado inmunitario del niño el día de la vacunación para decidir o no llevarla a cabo. Por otra parte, la eficacia protectora de la vacuna BCG en niños infectados por el HIV es escasa y protege poco frente a la tuberculosis clínica. Por todo ello, en áreas de baja prevalencia de tuberculosis (como España) no está indicada la vacunación BCG en los niños con infección por el HIV. Sin embargo, en áreas en las que la prevalencia de tuberculosis es elevada la OMS recomienda vacunar con BCG a los niños con infección asintomática.

La vacunación contra la poliomielitis se hace con la vacuna VPI, no sólo para evitar la infección del niño, sino el contagio de los padres por el virus vacunal eliminado por las heces, si aquél recibe la vacuna VPO. Por esta razón, la VPI está también indicada en los hijos no infectados de personas con infección por el HIV.

Con respecto a la vacunación contra la viruela en los pacientes HIV (+) la situación resulta diferente según el estado inmunitario del paciente. Así, en los que pre-

senten un recuento de CD4 > 200 cel./mm (>15%) es posible que la viruela presente una morbi-mortalidad similar a la población normal y la vacuna pueda tener una buena efectividad con bajo riesgo de desarrollar una reacción vacunal generalizada. En los pacientes con CD4 por debajo de las cifras antes mencionadas, tanto la mortalidad de la viruela como el riesgo de desarrollar complicaciones graves con la vacuna, probablemente son mucho más altas y en ellos tampoco se espera una buena respuesta a la vacuna. En este último caso, la aparición de una reacción vacunal generalizada podría empeorar la infección por HIV. Por consiguiente se desaconseja la vacunación preventiva contra la viruela y además se debe evitar el contacto con vacunados durante los 10-14 días siguientes a la inoculación. Sólo se estaría indicado vacunar a estos sujetos en situación de contacto con la viruela por un ataque biológico. También debe considerarse el riesgo de vacunar a personas infectadas por HIV que ignoran su situación, por ello debe ofrecerse una prueba de diagnóstico rápido de HIV a toda la población general que vaya a ser vacunada.

Tabla 5. Calendario vacunal en niños infectados por el HIV

Edad	Vacunas
Nacimiento	Hepatitis B
1 mes	Hepatitis B
2 meses	DTPa/DTPe, VPI, Hib, Meningitis C, Vacuna neumocócica conjugada heptavalente
4 meses	DTPa/DTPe, VPI, Hib, Meningitis C, Vacuna neumocócica conjugada heptavalente
6 meses	DTPa/DTPe, VPI, Hib, Meningitis C, Vacuna neumocócica conjugada heptavalente Hepatitis B ⁽¹⁾
12 meses	Triple vírica (Sarampión/rubéola/parotiditis) ⁽²⁾ Varicela ⁽³⁾
13 meses	Segunda dosis de triple vírica ⁽²⁾
15-18 meses	DTPa, polio, Hib, Vacuna neumocócica conjugada heptavalente Varicela ⁽³⁾
24 meses	Neumocócica 23-valente ⁽⁴⁾
4-6 años	DTPa, VPI
14-16 años	Td o Tdpa
Anualmente	Vacuna de la gripe

(1) Se determinarán títulos de anti-HBs 2-3 meses después de la 3.^a dosis. Si el paciente no seroconvierte, se administrarán hasta 3 dosis más.

(2) Se administran dos dosis, a los 12 y a los 15 meses respectivamente, a niños asintomáticos o levemente sintomáticos con porcentaje de CD4 > 25%.

(3) El niño no debe recibir gammaglobulina endovenosa durante los 8-10 meses anteriores a la vacunación. Esta segunda dosis puede retrasarse hasta los 6 años, si el niño mantiene buena función inmune.

(4) Se recomienda administrar otra dosis 3 a 5 años después.

Algunos estudios han demostrado que la administración de algunas vacunas se acompaña de un aumento transitorio de la carga viral, que regresa al estado basal en 4 a 6 semanas. No se ha constatado progresión de la enfermedad tras la vacunación.

Como se ha citado anteriormente, la respuesta a las vacunas puede ser subóptima en muchas ocasiones.

El calendario vacunal es el mismo, tanto para los pacientes con infección asintomática como sintomática (Tabla 5), con las únicas excepciones de la contraindicación de la vacuna triple vírica en los casos de inmunodepresión grave (< 15% de linfocitos CD4) y de la varicela en los casos en que exista cualquier grado de inmunosupresión (< 25% de linfocitos CD4) (Tabla 4).

Inmunoprolifaxis pasiva en niños con infección por el HIV

Los niños infectados por el HIV independientemente de su situación vacunal deberán ser protegidos mediante inmunización pasiva cuando estén expuestos a contactos con pacientes afectados de sarampión o varicela y no hayan recibido gammaglobulina endovenosa en los tres meses previos. Igualmente, los niños que presenten heridas consideradas de riesgo tetanígeno deberán recibir gammaglobulina hiperinmune, independientemente del estado vacunal.

- a) *Inmunización pasiva contra el sarampión.* Los niños sintomáticos infectados por el HIV expuestos al sarampión deberán recibir profilácticamente inmunoglobulina polivalente (IGIM) a la dosis de 0,5 mL/kg, con una dosis máxima de 15 mL, independientemente de su estado vacunal, salvo que hayan recibido gammaglobulina intravenosa en las tres semanas previas. En el caso de niños asintomáticos la dosis será la mitad (0,25 mL/kg).
- b) *Inmunización pasiva contra el tétanos.* Los niños con infección por el HIV que presenten heridas de riesgo tetanígeno recibirán gammaglobulina humana antitetánica (250-500 U/dosis) independientemente del estado vacunal.

Bibliografía

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. «Measles immunization in HIV-infected children». *Pediatrics* 1999; 103: 1057-1059.
- BARTLETT, J.G. «Smallpox vaccination and patients with Human Immunodeficiency Virus infection or acquired immunodeficiency syndrome». *Clin Infect Dis* 2003; 36: 468-471. <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v36n4/30342/30342.web.pdf>
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus». *MMWR* 1997; 46 (No. RR-12): 1-47.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «Prevention of Varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1999; 48 (No. RR-6): 1-5.
- DERRYCK, A., LARUSSA, P., STEINBERG, S., CAPASSO, M., PITT, J., GERSHON, A.A. «Varicella and zoster in children with human immunodeficiency virus infection». *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 931-933.
- FARBER, C.M., BARATH, A.A., DIEYE, T. «The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection». *N Engl J Med* 1996; 335: 817.
- GIBB, D., SPOULOU, V., GIACOMELLI, A. *et al.* «Antibody responses to Haemophilus influenzae type and Streptococcus pneumoniae vaccines in children with human immunodeficiency virus infection». *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 129-135.
- KLUGMAN, Keith P. MADHI, Shabir A. HUEBNER, Robin E. KOHBERGER, Robert. «Mbelle, Nontombi. Pierce, Nathaniel. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection». *N Engl J Med* 2003; 349:1341-1348.
- KROON, F.P., VAZN FURTH, R., BRUISTEN, S.M. «The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection». *N Engl J Med* 1996; 335: 817-818.
- MIOTTI, P.G., NELSON, K.E., DALLABETTA, G.A., FARZADEGAN, H., MARGOLICK, J. y CLEMENTS, M.L. «The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine». *JAMA* 1989; 262: 779-783.
- MOSS, W.J., CLEMENTS, C.J., HALSEY, N.A. «Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus». *Bull WHO* 2003; 81: 61-70. <http://www.science.org/pdf/bwho/v81n1/v81n1a12.pdf>
- MACHMAN, S., KIM, S., KIM, J., ABRAMS, E.J., MARGOLIS, D., PETRU, A. *et al.* «Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection». *Pediatrics* 2003; 121: 66-73.
- MELVIN, A.J., MOHAN, K.M. «Response to immunization with measles, tetanus and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy». *Pediatrics* 2003; 111: e641-e644.
- STANLEY, S.K., OSTROWSKI, M.A., JUSTMENT, J.S. *et al.* «Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1». *N Engl J Med* 1996; 334: 1222-1230.
- VON SEIDLEIN, L., GILLETTE, S.G., BRYSON, Y. *et al.* «Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus type 1». *J Pediatr* 1996; 128: 52-57.

Vacunaciones en niños en tratamiento inmunosupresor

En la vacunación de estos niños debe tenerse en cuenta la enfermedad de base, el tratamiento inmunosupresor, incluida la radioterapia, que reciben y el riesgo de padecer enfermedades que se pueden prevenir con las vacunas. Además de las normas generales citadas anteriormente (puesta al día de los calendarios vacunales antes de iniciar la inmunosupresión; contraindicación de las vacunas de microorganismos vivos en el niño, vacunación contra la gripe y la varicela y contraindicación de la VPO a las personas que conviven en el mismo domicilio, se establecen las siguientes recomendaciones:

- Son aconsejables la vacunación frente a neumococo e Hib, incluso en el seno del tratamiento inmunosupresor, ya que la mayoría de estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad a infecciones invasoras por estas bacterias. La inmunogenicidad es, sin embargo, notablemente menor que en los niños sanos por lo que se recomienda la determinación de anticuerpos postvacunación. Por esta misma razón es preferible, si las circunstancias lo permiten, administrar estas vacunas al menos 2-3 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. También es recomendable revacunar al paciente cuando hayan transcurrido al menos 3-6 meses desde la cesación de la terapia inmunosupresora. La vacunación frente a neumococo debe hacerse con esquemas mixtos o vacunación secuencial, utilizando la vacuna conjugada heptavalente y la vacuna de 23 polisacáridos puros.
- La vacuna contra la gripe puede administrarse 3-4 semanas después de finalizado el tratamiento inmunosupresor y siempre que el recuento de linfocitos sea superior a 1.000/mm³.
- La administración de vacunas de virus vivos atenuados, con la excepción de la vacuna de varicela en la LLA en las condiciones mencionadas (ver capítulo de varicela), está contraindicada hasta que hayan transcurrido al menos 3-6 meses después de la suspensión del tratamiento inmunosupresor.
- Los niños con enfermedad de Hodgkin deben recibir la vacuna antineumocócica y la vacuna frente a Hib, según el esquema vacunal apropiado para la edad. La inmunogenicidad de estas vacunas es mayor si administran al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento. Si la vacunación se lleva a cabo durante el tratamiento de la enfermedad, se revacunará al niño cuando hayan transcurrido al menos tres meses, una vez finalizado el mismo.

Bibliografía

LUJMAN, P. «Immunization in the immunocompromised host». *Curr Op Infect Dis* 1995; 8: 254-257.

Vacunaciones en niños que reciben corticoides

El tratamiento con corticoides tiene un efecto variable de inmunosupresión en dependencia de la dosis administrada, la vía de administración, la duración del tratamiento y el grado de inmunocompetencia del niño antes del inicio del tratamiento. De acuerdo con estas variables pueden establecerse los siguientes grupos:

- Niños previamente sanos en tratamiento con corticoides sistémicos a dosis bajas-moderadas (menos de 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente) diarias o en días alternos. No existe contraindicación para la vacunación con vacunas de microorganismos vivos atenuados.

- Niños sanos que reciben dosis altas de corticoides sistémicos (> 2 mg/Kg/día o > 20 mg/día de prednisona o su equivalente) diarias o en días alternos:
 - Durante menos de dos semanas. Pueden recibir vacunas de microorganismos vivos inmediatamente después de suspender el tratamiento, aunque algunos autores recomiendan esperar al menos 10 días.
 - Durante más de dos semanas. Este régimen tiene efecto inmunosupresor, por lo que están contraindicadas las vacunas de virus vivos atenuados. Como norma general, la administración de este tipo de vacunas no debe prescribirse hasta pasados, al menos, 3 meses después de la suspensión del tratamiento. Para otros autores un mes es suficiente. Aunque las vacunas de microorganismos inactivados, los toxoides y las vacunas de fracciones subcelulares no están contraindicadas, son más inmunógenas si la vacunación se realiza al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Niños con enfermedad de base inmunodepresora y que reciben corticoides sistémicos o administrados localmente. En estos niños están contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos atenuados.
- La vacunación antineumocócica y la vacunación antigripal anual están indicadas en todos los niños con tratamientos crónicos de esteroides.
- Niños sanos que reciben corticoides tópicos o inhalados. Estos tratamientos no parecen asociarse a una inmunosupresión significativa que contraindique la administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados, ni de ningún otro tipo.

Bibliografía

OCHS, H.D. «Steroids and immunizations». *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 760.

Recursos en Internet

<ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/mmwr/rr/rr4204.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/congresos/iicongreso/pdf/aristegui.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/congresos/iicongreso/pdf/campins.pdf>
<http://www.aev.es/aev/html/congresos/iicongreso/pdf/burroughs.pdf>
<http://www.lasvacunas.org/cursos/inmunocomprometidos.asp>
http://www.mpsp.org/mpsp/Boletines/gr_vacunas.htm
<http://www.vacunas.net/capitulo9.htm#4>
http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/pdf/part1-cdn_immuniz_guide-2002-6.pdf
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/genrec.pdf>
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/Appendices/A/ImmunoTables.pdf>
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Display&dopt=pubmed_pubmed&from_uid=12640478

Preguntas

¿Están contraindicadas las vacunas de virus vivos en personas que conviven con pacientes inmunodeprimidos?

Únicamente está contraindicada la vacuna oral de la polio de virus vivos atenuados, ya que el poliovirus vacunal se elimina por las heces y podría contagiar a la persona inmunodeprimida. Otras vacunas de virus vivos atenuados, como triple vírica y varicela, no solamente no están contraindicadas sino que deben administrarse a todos los convivientes susceptibles para evitar que adquieran la enfermedad y contagien a la persona con inmunodepresión.

¿Es eficaz la vacunación frente a neumococo una vez que un paciente ha sido esplenectomizado?

En la esplenectomía programada es deseable administrar la vacuna neumocócica (conjugada o de polisacáridos puros) 2 o 3 semanas antes de que el bazo sea extirpado, con objeto de obtener una mejor respuesta inmunitaria. Sin embargo, se ha demostrado que la vacunación después de la esplenectomía induce respuestas que no son muy diferentes a las de las personas no esplenectomizadas.

¿Cuál es el tiempo mínimo en el que no se pueden administrar vacunas de virus vivos a niños que van a ser sometidos a un trasplante?

En los niños que van a recibir un trasplante de órganos sólidos están contraindicadas las vacunas de virus vivos durante el mes previo a la intervención, y en todo el periodo pos-trasplante.

En los niños que van a recibir un trasplante de progenitores hemopoyéticos y en sus donantes están contraindicadas las vacunas de virus vivos el mes previo a la realización del mismo. Posteriormente, en el niño trasplantado las vacunas de virus vivos están contraindicadas en los 18 o 24 meses siguientes al trasplante, siendo, además necesario que no exista enfermedad injerto contra huésped crónica y que el niño no haya recibido terapia inmunosupresora en los 12 meses previos.

¿Puede agravar el daño hepático la vacunación frente a la hepatitis A en los pacientes con enfermedades hepáticas?

Todo lo contrario. La vacunación frente a la hepatitis A está indicada en todos los pacientes con hepatopatía crónica. Se ha estimado que la letalidad de pacientes con hepatitis crónica B que se infectan por la hepatitis A es tan alta como el 11% mientras que en la hepatitis crónica C alcanza hasta el 40%.

Vacunaciones y profilaxis postexposición

José María Corretger Ranet

Distintas situaciones epidemiológicas exponen a niños a contagios de infectopatías, susceptibles de inmunoprofilaxis activa o pasiva, que pueden beneficiarse de su instauración precoz postexposición para conseguir su prevención y control. Algunas merecen un comentario.

Difteria

En caso de estrecho contacto con pacientes con difteria, documentada o sospechada, se indicará de inmediato una quimioprofilaxis con eritromicina oral o una dosis de penicilina G-benzatina intramuscular. Simultáneamente, si el estado vacunal del niño es incorrecto, debe procederse a su normalización:

1. Inicio de la primovacunación antidiftérica: en niños asintomáticos no inmunizados, o cuya situación vacunal se desconoce, con los preparados indicados para su edad siguiendo, si es preciso, pautas aceleradas.
2. Completar la vacunación: en niños asintomáticos incompletamente inmunizados, con los preparados propios para su edad y adoptando, si procediese, pautas aceleradas.
3. Dosis de refuerzo: en niños asintomáticos correctamente vacunados, cuya última dosis se administró 5 o más años antes, mediante DTPa, DT, dTPa o Td, según su edad y el programa vacunal de la comunidad.

Enfermedad meningocócica

Cuando un niño susceptible ha permanecido en contacto con un paciente de enfermedad meningocócica, además de la obligada quimioprofilaxis con rifampicina, debe vacunarse cuando el serogrupo de *Neisseria meningitidis* causal se halle incluido en las vacunas existentes (A, C, Y, W₁₃₅) y sus características y edad lo permitan. De aquí sus diferentes indicaciones.

1. Vacuna antimeningocócica C conjugada

De uso sistemático en la población infantil española a partir de los 2 meses de vida, sus indicaciones ante posibles contagios están bien delimitadas:

- a) Contacto familiar: vacunación de todos los integrantes no inmunizados del entorno doméstico.
- b) Identificación de un caso esporádico en una guardería o colegio: inmunización de alumnos y personal no inmunizado de la misma sala o clase del caso índice.
- c) Detección de 3 o más casos en la escuela o guardería durante el último mes: vacunación de la totalidad de alumnos y trabajadores no inmunizados del centro.

2. Vacunas antimeningocócicas no conjugadas (A+C, A, C, Y, W₁₃₅)

Su condición de vacunas polisacáridas restringe sus indicaciones en pediatría a:

- a) Contactos de casos de enfermedad por serogrupos distintos del C e incluidos en la vacuna, con características como las expresadas en los puntos a, b y c arriba citados: proceder idénticamente a lo que allí se recomienda, en los niños de edades superiores a los 18 - 24 meses.
- b) Infección del caso índice por el meningococo A: la inmunización de contactos con la vacuna combinada A+C, puede ser inmunógena en niños a partir de los 3 meses de edad.

Hepatitis A

Determinados tipos de exposición a fuentes de infección del virus de la hepatitis A pueden ser indicativas de inmunoprofilaxis con IGIM polivalente o vacunación.

1. IGIM polivalente

Se indica, a dosis de 0'02 mL/Kg:

- a) En contactos domiciliarios estrechos: dentro de las primeras 2 semanas de la exposición.
- b) En presencia de un brote en comunidades cerradas: a todas las personas susceptibles, residentes o en contacto cercano con enfermos.
- c) En caso de identificación de uno o más casos en una guardería: a todos los niños asistentes y cuidadores susceptibles del centro.
- d) Ocurrencia de 2 o más casos de hepatitis A en contactos domésticos de lactantes que acuden a una guardería: proceder como en el punto anterior c).
- e) En presencia de un brote en una guardería: a los niños y empleados que se incorporen al centro en el transcurso de las 6 semanas siguientes a la identificación del último caso.

- f) Brote en una guardería detectado 3 o más semanas después del reconocimiento del caso índice: considerarla para todos los contactos familiares de lactantes y niños incontinentes afectos, para intentar controlar o limitar la propagación de la infección.
- g) Presentación de casos de hepatitis A en 3 o más familias de niños de la guardería: a todos los contactos susceptibles (niños, cuidadores y familiares de los lactantes).
- h) Aparición de un caso en un colegio para párvulos, continentes: a niños y personal susceptible de la misma sala o clase.
- i) Sospecha de consumo de agua o alimentos contaminados: considerar su administración, si su ingestión se ha producida dentro de las últimas 2 semanas.

2. Vacunación contra la hepatitis A

En empleados incorporados a un centro escolar en el que exista cierto riesgo, escaso, de contagio: durante las primeras 2 semanas de empleo

3. IGIM polivalente + vacunación anti-hepatitis A

- a) A considerar en niños susceptibles mayores de 1 año, en las situaciones expresadas en el apartado 1., particularmente si en su comunidad se practica la inmunización sistemática contra la hepatitis A: 1.^a dosis de la vacuna, simultáneamente con la inmunoglobulina, en zonas anatómicas distintas
- b) Contactos acaecidos durante los 3 días precedentes en niños mayores de 12 - 18 meses: es posible que la inmunización activa pueda inducir una inmunidad protectora suficiente, pero es más prudente asociarla a la IGIM polivalente

Hepatitis B

Algunas de las recomendaciones de la vacunación sistemática contra la hepatitis B, corresponden a situaciones epidemiológicas especiales y se recogen en el capítulo correspondiente: Incluyen contactos domiciliarios estrechos con personas afectas de hepatitis B aguda, exposición mantenida a portadores crónicos de HBsAg, convivientes con niños HBsAg (+) adoptados de zonas endémicas de hepatitis B, viajeros que vayan a permanecer más de seis meses en países de endemidad alta. Corresponde resaltar aquí las siguientes actuaciones:

1. A los niños menores de 12 meses, no vacunados o incompletamente inmunizados, en estrecho contacto con enfermos o portadores crónicos del virus, se les debe

administrar, simultáneamente con la vacuna, inmunoglobulina hiperinmune anti-HB (IGHB) en una zona anatómica distinta (0'06 mL/Kg).

- a) En niños mayores, esta conducta estará asimismo indicada cuando hayan sido expuestos a sangre de pacientes con infección aguda por el VHB, por ejemplo a través de peines o cepillos de dientes compartidos.
- b) Ante una exposición percutánea o mucosa al HBsAg, debe procederse tal como indica la **Tabla 1**.

Tabla 1. Profilaxis de la hepatitis B tras una exposición accidental percutánea o mucosa

Estado vacunal del niño ⁽¹⁾	Tratamiento según fuente de contacto	
	HBsAg (+) o desconocida	HBsAg (-)
Vacunación ausente o incompleta	Iniciar o continuar vacunación anti-HB + IGHB ⁽²⁾ (1 dosis)	Iniciar o continuar vacunación anti-HB
Vacunación completa:		
• respondedor ⁽³⁾	No vacunación	No
• respuesta desconocida:		
Anti HBs (+)	No vacunación	No
Anti HBs (-)	Vacuna anti-HB (1 dosis) + IGHB ⁽²⁾ (1 dosis)	No
• no respondedor	IGHB (2 dosis) ⁽⁴⁾ o Vacuna anti-HB (1 dosis) + IGHB (1 dosis)	No

(1) Recomendable determinar de HBsAg, anti HBc y anti HBs, conjuntamente con el seguimiento de otras posibles infecciones víricas.

(2) 0,06 mL/kg IM (máximo 5 mL).

(3) Título > 10 UI/L a los 30-90 días de la finalización de la pauta vacunal.

(4) Con 1 mes de intervalo.

Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b

Los contactos con pacientes de enfermedades invasoras por Hib, deben recibir la adecuada quimioprofilaxis con rifampicina. En determinados casos, puede ser pertinente su vacunación específica.

1. Contactos domiciliarios, o los de duración superior a 4 horas durante 5 días consecutivos, en el transcurso de los 7 días anteriores a la identificación del caso índice:
 - a) Niños menores de 5 años que no fueron vacunados o lo fueron incompletamente: aplicación de una dosis vacunal y regularización posterior del programa vacunal correspondiente a su edad, si lo precisa.

- b) Convivientes independientemente de su edad, con personas con factores de riesgo de enfermedad invasora grave por Hib (inmunodeprimidos, etcétera).
2. Contactos en guarderías
Niños asistentes no vacunados o vacunados de forma incompleta: administración de las dosis exigidas para cumplir la estrategia vacunal apropiada para cada caso, independientemente del número de casos detectados y de la cronología de su aparición

Poliomielitis

En caso de aparición de casos de poliomielitis parálitica por poliovirus naturales en una comunidad, debe practicarse de inmediato una vacunación con VPO (la VPI no se halla recomendada para el control de brotes):

1. Ante la presentación de un caso esporádico: inmunización de todas las personas del círculo inmediato no vacunadas o potencialmente susceptibles, exceptuando las contraindicaciones verdaderas de la VPO
2. Detección de 2 o más casos interrelacionados: vacunación en masa de toda la población, para evitar la diseminación viral

Sarampión

La inmunoprofilaxis activa o pasiva está indicada en los siguientes casos:

- Niños de edad igual o superior a 12 meses y adultos susceptibles: una dosis de vacuna triple vírica.
- Niños de 6 a 12 meses de edad: una dosis de vacuna triple vírica y una inmunoglobulina polivalente (0,25 mL/Kg. Dosis máxima 15 mL). En este caso se deberá revacunar cuando el niño tenga más de 12 meses.
- Niños menores de 6 meses hijos de madres susceptibles: una dosis de inmunoglobulina polivalente (0,25 mL/Kg, dosis máxima 15 mL).
- Embarazadas y personas inmunodeprimidas susceptibles: una dosis de inmunoglobulina polivalente (0,25 mL/Kg. Dosis máxima 15 mL).
- Personas con infección por el HIV con una cifra de linfocitos CD4 superior al 15%: una dosis de vacunas triple vírica.

Tos ferina

La vacunación no se recomienda para su uso sistemático en el control de brotes de tos ferina. La medida más adecuada es la quimioprofilaxis con eritromicina oral a

contactos cercanos, domiciliarios y en ámbitos cerrados, (incluyendo guarderías) de pacientes afectos. De todos modos, tras una exposición, pueden establecerse estrategias complementarias que incluyen la vacunación en determinados casos:

1. Completar la inmunización antipertúsica, cuando no se haya efectuado
2. Dosis de refuerzo de DTPa: a los menores de 7 años, si la 3.^a dosis se administró 6 o más meses antes
3. Dosis de refuerzo con DTPa: a los menores de 7 años, cuando la 4.^a dosis fue administrada 3 o más años antes
4. En mayores de 7 años, considerar la indicación de Td o dTpa, según su disponibilidad y aprobación en la comunidad

Tuberculosis

La vacuna BCG no previene la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Sí lo consigue una correcta quimioprofilaxis. Sin embargo, entre otras indicaciones, se recomienda la vacunación de niños tuberculonegativos no infectados por el HIV, como medida preventiva de formas graves de la enfermedad, en algunas circunstancias que puedan acentuar su gravedad:

1. Ante contactos repetidos no evitables con enfermos de tuberculosis causada por bacilos resistentes a isoniacida y rifampicina
2. En lactantes y niños en permanente contacto domiciliario, no evitable, con pacientes bacilíferos no tratados o que, de modo reincidente, incumplen el tratamiento prescrito, cuando sea improbable que ellos mismos puedan recibir la terapia antituberculosa adecuada

Varicela

La exposición cara a cara a un enfermo de varicela durante 5 o más minutos, en un ámbito cerrado, se considera contacto de varicela. Cuando se produce en niños en los que se considera necesaria la prevención de la enfermedad (factores de riesgo, estancia en servicios hospitalarios pediátricos...), puede ser efectiva la instauración precoz de una inmunoprofilaxis.

1. Inmunización pasiva

a) Inmunoglobulina hiperinmune endovenosa anti-varicela zoster: la única obtenible en España (solicitud por medicamentos extranjeros), tiene como indicación exclusiva la prevención de la varicela en personas seronegativas con un elevado riesgo de padecer una forma grave de la enfermedad, cuando hayan tenido significativos contactos con pacientes afectos de varicela o herpes zoster.

b) Dosis altas de IGIM polivalente: pueden, en caso necesario y sobre todo en niños sanos, constituir una alternativa a considerar. Se indica a 100-200 mg/Kg de peso (0,6-1,2 mL/Kg del preparado comercializado), con un máximo de 20 mL, que deberá fraccionarse en varias aplicaciones en zonas anatómicas distintas.

2. Vacunación

Administración de la vacuna de la varicela dentro de los 3 días siguientes a la exposición: consigue un alto grado de protección, evitando o atenuando la enfermedad hasta en un 90% de casos. Su aplicación dentro de los 5 días de la exposición puede también ser efectiva.

Tétanos

En la **Tabla 2** se indican las pautas profilácticas a seguir según el tipo de herida (limpia o tetanígena) y el estado o antecedente vacunal del paciente.

Tabla 2. Profilaxis antitetánica de las heridas

Antecedente vacunal	Herida limpia	Herida sucia
Desconocido o Primovacuna incompleta	Vacunación (DT, dT) (3 dosis o completar)	Vacunación + Ig (3 dosis o completar)
≥ 3 dosis	1 dosis (DT, dT) si > 10 años última dosis	1 dosis (DT, dT) si > 5 años última dosis

Rabia

La aplicación de profilaxis frente a la rabia en caso de mordedura es excepcional en nuestro medio, ya que desde hace años no se han descrito casos de rabia. En España los últimos casos de rabia humana se declararon en 1979 en Melilla, y desde entonces sólo se han descrito casos de rabia animal (104 entre 1985 y 1999), especialmente en murciélagos insectívoros, habiéndose producido cinco agresiones al hombre (una en Valencia, Sevilla y Murcia, respectivamente, y dos en Granada).

La epidemiología de la rabia humana va íntimamente ligada a los ciclos de transmisión del virus en los animales. Unas tasas bajas de enfermedad en la población se asocian a programas bien establecidos de vacunación y control de los animales, y a una correcta aplicación de las medidas de profilaxis en las personas de riesgo. La casi desaparición de la rabia humana en los países industrializados ha hecho que con frecuencia

se olviden algunos aspectos prácticos relacionados con la prevención de esta enfermedad, y que en ocasiones, ante un paciente que acaba de sufrir una mordedura por un animal no controlado sanitariamente, se interroge sobre la conducta a adoptar.

Definición de mordedura de riesgo

La transmisión de la rabia se produce cuando el virus atraviesa la piel o las mucosas a través de las heridas producidas por una mordedura de un animal enfermo. Las tres condiciones indispensables para el desarrollo de la enfermedad son:

- La mordedura
- La contaminación de una herida abierta o mucosa con saliva o material procedente del sistema nervioso central de un animal enfermo.
- El animal enfermo.

Indicaciones

El contacto con sangre, orina o heces de un animal con rabia no conlleva ningún riesgo y no es, por tanto, indicación de profilaxis. Por el contrario, las mordeduras o lameduras sobre heridas de la piel por perros, gatos o pequeños mamíferos, o las picaduras de murciélagos insectívoros que se hayan producido sin provocación requieren especial atención. Se someterá al animal agresor a observación por veterinaria durante 10 días, y si el animal es sacrificado se tomarán muestras cerebrales y se remitirán para estudio a los centros de referencia (Zaragoza, Valencia, Málaga o Madrid).

En la **Tabla 3** exponen las indicaciones de profilaxis postexposición.

Tabla 3. Guía para la profilaxis postexposición de la rabia (Estados Unidos, 1999)

Animal	Evaluación de riesgo	Recomendación
Perros, gatos y hurones	Animal sano y disponible para observación (10 días)	No profilaxis
	Animal con rabia o sospecha	Vacunación inmediata
	Animal desconocido (huido)	Consultar autoridades sanitarias
Zorros, mofetas y murciélagos	Considerar como infectivo	Vacunación inmediata
Roedores, ganado y otros mamíferos	Considerar individualmente	Consultar autoridades sanitarias (generalmente profilaxis no necesaria)

Pauta

La conducta a seguir en la profilaxis tras una mordedura de riesgo depende del antecedente vacunal de la persona expuesta. El plazo de tiempo de seguridad para administrar la profilaxis no está bien establecido. En el hombre, el período medio de incubación de la rabia oscila entre tres y ocho semanas, aunque se han descrito casos en que se han prolongado hasta seis años o más. Por tanto, aunque en las exposiciones de alto riesgo el inicio de la profilaxis debe ser inmediato, su administración se recomienda siempre, independientemente del tiempo transcurrido desde la exposición hasta la valoración clínica del paciente.

Antes de administrar la profilaxis deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Realizar siempre una cuidadosa limpieza de la herida con agua y jabón, y la aplicación de un antiséptico (povidona yodada al 10%).
- No debe suturarse la herida.

Las personas no vacunadas previamente y que hayan sufrido una exposición de alto riesgo deben recibir inmunoglobulina hiperinmune (20 UI/Kg), que se infiltrará alrededor de la herida, y se inyectará además un pequeño volumen por vía intramuscular en una zona anatómica distante a la de la aplicación de la vacuna.

El esquema vacunal en la profilaxis postexposición es el siguiente:

- No vacunados previamente: cinco dosis de vacuna por vía intramuscular en el deltoides (0, 3, 7, 14 y 28 días). La inmunoglobulina hiperinmune se administrará el día 0 y nunca después del octavo día de iniciada la vacunación.
- Vacunados previamente: esquema vacunal de dos dosis por vía intramuscular (0 y 3 días) si están bien documentadas la vacunación completa previa o la existencia de concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes consideradas como protectoras. En caso contrario deberá aplicarse un esquema vacunal de cinco dosis, igual al del apartado anterior. La inmunización previa no elimina la necesidad de realizar tratamiento adecuado de la herida y de administrar profilaxis postexposición en caso de mordedura de riesgo; únicamente evita tener que usar inmunoglobulina hiperinmune.

La vacuna antirrábica sólo está indicada a partir del año de edad y se puede administrar por vía intradérmica o intramuscular. El preparado disponible en España es «Vacuna Antirrábica» de Aventis Pasteur MSD; es una vacuna inactivada y fabricada en células diploides humanas.

Bibliografía

BAYAS, J.M. «Vacuna antihepatitis B». En: Manual de Vacunaciones. 3.^a ed. Quaderns de Salut Pública 14. Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Barcelona 2000.

- CAMPINS, M., MORAGA-LLOP, F.A. «Las vacunas en la profilaxis postexposición». En: CAMPINS, M., MORAGA, F.A. (eds.). *Vacunas 2002*. Barcelona 2002: 113-127.
- CDC. «Prevention of Varicella. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1999; 48 (RR-6): 1-5.
- CDC. «The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices». *MMWR* 1996; 45 (RR-4): 1-18.
- DENNEHY, P.H., JOST, E.E., PETER, G. «Active Immunizing Agents». En: FEIGIN, F.D., CHERRY, J.D. (eds.). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4.ª ed. Philadelphia, WB Saunders 1998: 2731-2764.
- MARCHANT, C.D., KUMAR, M.L. «Immunizations». En: JENSON, H.B., BALTIMORE, R.S. (eds.). *Pediatric Infectious Diseases. Principles and Practice*. Norwalk, Appleton & Lange 1995: 295-333.
- OLIVERAS, M., MORAGA, F.A. «Las inmunoglobulinas en la profilaxis de la varicela». *An Esp Pediatr* 2000; 52: 71-72.
- STIEHM, E.R. «Passive Immunizations». En: FEIGIN, F.D., CHERRY, J.D. (eds.). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4.ª ed. Philadelphia, WB Saunders 1998: 2769-2802.

Preguntas

Un niño expuesto a una infección por el virus de la hepatitis A y que ha recibido una dosis de vacuna contra la hepatitis A, ¿debe considerarse o no susceptible a la infección cuando se vayan a establecer las medidas inmunoprolácticas adecuadas?

Si desde la administración de una primera dosis vacunal han transcurrido más de 15 días, el niño debe considerarse como inmune. En este caso, la administración de inmunoglobulina no estará indicada, sólo lo estará la continuación de la pauta vacunal.

¿Por qué está más indicada la VPO que la VPI para el control de brotes de polio?

La VPO, por tratarse de una vacuna de virus vivos atenuados, promueve una infección activa intestinal, lo que incrementa la resistencia a reinfecciones y su efectividad en la interrupción de la circulación del virus salvaje en la comunidad, y facilita la difusión de virus vacunales de los inmunizados a colectivos susceptibles, ampliando su efecto protector.

A un niño susceptible expuesto a un reciente contacto con un enfermo de sarampión ¿se le debe administrar simultáneamente inmunoglobulinas y la vacuna antisarampión o la triple vírica?

No debe, en principio, recomendarse: la inmunoglobulina interferiría la respuesta vacunal. Ambas inmunizaciones, activa y pasiva, tienen sus propias indicaciones profilácticas, como se recuerda en el texto precedente.

Vacunación del niño viajero

Jesús Ruiz Contreras
Ángel Hernández Merino

Introducción

La mejora de las comunicaciones ha dado lugar a un incremento muy significativo de los viajes internacionales en la última década. El desplazamiento de un niño a otro país, especialmente si es un país en vías de desarrollo, supone un riesgo importante de adquirir enfermedades infecciosas que o bien no existen en su lugar de origen o son menos prevalentes. El riesgo depende de varios factores: tipo y carácter del viaje, país de destino, duración de la estancia y susceptibilidad del viajero.

En general, el riesgo de contraer una enfermedad infecciosa en los países en vías de desarrollo es mayor cuando se viaja a medios rurales y se participa de las formas de vida de la población autóctona, que cuando el viaje se limita a los circuitos turísticos o las grandes ciudades. Además, también aumenta cuanto más larga es la estancia en el país de destino.

Muchas enfermedades infecciosas que se pueden prevenir con vacunas se padecen, habitualmente, en la infancia. Por esta razón los niños que viajan a otros países tienen más riesgo de padecerlas que los adultos por no estar completamente inmunizados frente a las mismas y por no haber padecido la infección natural. Además la resistencia natural frente a algunas enfermedades, como la tuberculosis, es menor en los niños más pequeños.

Siempre hay que tener en cuenta que el niño que viaja puede estar expuesto a enfermedades que han sido prácticamente eliminadas de su país, pero que son muy frecuentes en los países en vías de desarrollo, o en zonas en las que los sistemas sanitarios no funcionan adecuadamente como consecuencia de las guerras y conflictos sociopolíticos o raciales. Enfermedades como el sarampión causan brotes de proporciones epidémicas y un número elevado de muertes (2 millones al año) en los países del tercer mundo.

En definitiva, para minimizar los riesgos del niño viajero es necesario adoptar medidas generales de protección y prevención, además de inmunizarle frente a las enfermedades a las que pueda estar expuesto.

Vacunación del niño viajero

Cuando un niño va a emprender un viaje es necesario valorar no sólo el país de destino, sino, también, el itinerario, las características del viaje y su propia historia personal (enfermedades previas, condiciones que puedan predisponer a algunas infecciones y estado de las vacunaciones sistemáticas y no sistemáticas). La puesta al día del calendario vacunal y la administración de vacunas no sistemáticas —indicadas según el país de destino— serán los primeros objetivos, para asegurar el tiempo mínimo requerido para que una vacuna pueda inducir inmunidad. En ocasiones, será necesario utilizar esquemas acelerados o adelantar la dosis de alguna vacuna. En el *Pink Book* de los CDC (<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/appendices.htm>) se puede encontrar información (esquemas vacunales acelerados, intervalos y edad mínima de vacunación, indicaciones y contraindicaciones de las vacunas, etcétera) que puede ser muy útil para confeccionar el calendario vacunal de un niño que va a emprender un viaje.

Para conocer la incidencia de enfermedades transmisibles en los países en vías de desarrollo —y por tanto el riesgo de adquirirlas— pueden consultarse algunas direcciones Web que se exponen más adelante, pero no hay que olvidar que el desplazamiento a países industrializados también implica, algunas veces, un cierto riesgo de adquirir enfermedades transmisibles. La encefalitis centroeuropea transmitida por garrapatas, cuando se viaja a zonas boscosas de países centroeuropeos, o la enfermedad de Lyme en algunas zonas de la costa este de EE.UU., son algunos ejemplos.

Vacunaciones sistemáticas

Difteria, tétanos y tos ferina

La difteria, tétanos y tos ferina siguen siendo enfermedades endémicas en muchos países del mundo. Se consideran zonas de alto riesgo de difteria países como: la antigua Unión Soviética, Albania, Haití, República Dominicana, Ecuador, Brasil, Filipinas y muchos países de África y Asia. Por tanto, los niños que van a viajar a estos países deben estar completamente vacunados frente a estas enfermedades, incluso adelantando dosis o utilizando esquemas acelerados de vacunación cuando sean necesarios.

Para una inmunización completa, los niños menores de 2 años tienen que haber recibido 4 dosis (tres de inmunización primaria más un recuerdo) de DTPa o DTPe. Con tres dosis la inmunidad es menor y con dos es subóptima, aunque es esperable algún grado de protección, sobre todo frente a difteria y tétanos. Cuando sea necesario utilizar pautas aceleradas, la primera dosis de DTPa puede administrarse ya a las 6 semanas de vida, y las dos dosis siguientes separadas por intervalos de 4 u 8 semanas. La cuarta dosis se administra 6-12 meses más tarde, pero no antes del año de edad si el niño ha recibido las tres dosis de primovacación en el primer año de vida.

En los niños menores de 7 años, que no han sido vacunados antes se utiliza un esquema similar: tres dosis de DTPa o DTPe separadas por un intervalo de 4-8 semanas, una cuarta dosis 6-12 meses más tarde, y una quinta dosis de DTPa entre los 3-6 años. Si la vacunación del niño era incompleta, bastará con administrar las dosis perdidas sin repetir las dosis recibidas (**Tabla 1**).

Tabla 1. Pautas aceleradas de vacunaciones sistemáticas en niños < 7 años que van a viajar y no están vacunados o llevan retraso en su calendario vacunal

Tiempo	Vacunas	Comentarios
Primera visita (≥ 4 o más meses de edad)	DTPa, polio, Hib ⁽¹⁾ , HA + HB, SRP ⁽²⁾ varicela ⁽²⁾ , MCC, VNC7V	El número de dosis de Hib, MCC y VNC7V depende de la edad del niño ⁽⁴⁾
Segunda visita (4 semanas después de la primera)	DTPa, polio, Hib ⁽¹⁾ , HA + HB	
Tercera visita (4 semanas después de la segunda visita)	DTPa, polio, Hib ⁽¹⁾	
Cuarta visita (6 o más meses después de la tercera visita)	DTPa, polio, Hib ⁽¹⁾ , HA + HB	
3-6 años de edad	DTPa, Polio, SRP	DTPa no es necesaria si la cuarta dosis se administró después de los 4 años de edad
11-12 años de edad	SRP, varicela, hepatitis B, Td	Td si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis de DTPa. Después refuerzos cada 10 años

DTPa: toxoides diftérico tipo infantil y tetánico y vacuna acelular de tos ferina.

Hib: vacuna conjuga frente a *Haemophilus influenzae* tipo b.

HA: vacuna de la hepatitis A.

HB: vacuna de la hepatitis B.

SRP: vacuna frente al sarampión, rubéola y parotiditis.

Td: toxoides tetánico y diftérico tipo adulto.

VNC7V: vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

MCC: vacuna meningocócica C conjugada.

- (1) Las vacunas frente a Hib no están indicadas a partir de los 5 años.
- (2) Las vacunas SRP y frente a la varicela sólo se administran si el niño tiene ≥ 12 meses de edad.
- (3) Si el niño va a viajar al conocido como «cinturón de la meningitis» en el África subsahariana u otras zonas donde existen epidemias por meningococo A, debe recibir, además de la vacuna de meningococo C conjugada, la vacuna de polisacáridos meningocócicos A+C, separadas por un intervalo de 6 a 8 semanas.
- (4) Ver Capítulos de vacunas correspondientes.

En los niños mayores de 7 años están contraindicadas tanto la DTPa como la DTPe. En su lugar se usan la dT o la dTpa (nuevas vacunas de difteria, tétanos y tos ferina acelular con menor contenido antigénico). Se administran dos dosis separadas por un intervalo de 1 a 3 meses, y una tercera dosis 6 a 12 meses más tarde. Las dos primeras dosis proporcionan algún grado de protección, pero con una sola dosis la protección es prácticamente nula (Tabla 2).

Tabla 2. Pautas aceleradas de vacunaciones sistemáticas en niños ≥ 7 años que van a viajar y no están correctamente vacunados

Tiempo	Vacunas	Comentarios
Primera visita	Td, polio, SRP, varicela ⁽¹⁾ , HA + HB, MCC	La vacunación de la polio no está indicada en ≥ 18 años, a menos que viajen a lugares donde hay casos (se utiliza, en este caso, la VPI obligatoriamente).
Segunda visita (4-8 semanas después de la primera)	Td, polio, SRP, varicela ⁽¹⁾ , HA + HB	
Tercera visita (6 meses después de la segunda)	Td, polio, HA + HB	
Otras visitas	Td o dTpa	Cada 10 años

Td: toxoides tetánico y diftérico tipo adulto.

HB: vacuna de la hepatitis B

HAB: vacuna de la hepatitis A

MCC: vacuna meningocócica C conjugada

dTpa: toxoides tetánico, diftérico tipo adulto y vacuna acelular de tosferina tipo adulto

⁽¹⁾ Los niños ≥ 13 años y adultos tienen que recibir dos dosis de la vacuna de la varicela separadas por un intervalo de 4-8 semanas.

Sarampión, rubéola y parotiditis

Los niños de 12 o más meses de edad deben recibir dos dosis de vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis), separadas por un intervalo de 4 semanas, cuando vayan a viajar a zonas endémicas de sarampión. En casos de alto riesgo, en lactantes de 6 a 11 meses de edad se puede usar una dosis de vacuna monovalente de sarampión (posteriormente, una vez cumplido el año de edad, recibirán las dos dosis de triple vírica). Si no se dispone de vacuna monovalente de sarampión, puede utilizarse la triple vírica, pero, como en el caso anterior, se administrarán dos dosis una

vez cumplidos los 12 meses. Dado que la rubéola y la parotiditis son enfermedades menos graves que el sarampión, y que en los niños menores de 12 meses la respuesta inmunitaria es pobre, no se recomienda la vacunación frente a estas entidades antes de esta edad.

Varicela

Si un niño adquiere varicela durante un viaje, además de tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones —especialmente en países en vías de desarrollo—, puede sufrir otros problemas como: retrasos en la vuelta, imposibilidad para viajar en algunos medios de transportes, dificultad para acceder a unos servicios sanitarios desconocidos y, a veces, subóptimos y la incomodidad de sufrir la enfermedad en un medio extraño. Por todo ello, se recomienda que los niños mayores de un año susceptibles a esta enfermedad, se vacunen con anterioridad.

Poliomielitis

Todos los niños que van a viajar deberían tener completa su vacunación frente a la poliomielitis, según la pauta recomendada para su edad. Si se necesitan esquemas acelerados, el intervalo mínimo entre las dosis es de 4 semanas.

Haemophilus influenzae tipo b

En muchos países en vías de desarrollo no se lleva a cabo la vacunación sistemática frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y el niño que viaja a estas zonas puede tener un riesgo elevado de exposición y de contraer la enfermedad al carecer del beneficio de la inmunidad de grupo, propia de los países en los que la inmunización está instaurada. La vacunación frente a Hib requiere tres dosis a los 2, 4 y 6 meses y un refuerzo a los 15-18 meses. Si el niño tiene de 6-12 meses sólo precisa dos dosis, separadas por un intervalo de 4-8 semanas y un refuerzo a los 15-18 meses. A partir de los 12 meses de edad sólo una o dos dosis, dependiendo del preparado comercial.

Hepatitis B

La pauta vacunal estándar incluye tres dosis. El intervalo mínimo entre las dos primeras debe ser 1 ó 2 meses, mientras que entre la segunda y la tercera dosis no debe transcurrir menos de dos meses y en cualquier caso la tercera dosis no debe administrarse antes de que el niño tenga 6 meses de edad.

Meningococo serogrupo C

La inmunización estándar se realiza a los 2, 4 y 6 meses como con la mayoría de vacunas conjugadas. Sin embargo, la vacuna compuesta del polisacárido del meningococo C conjugado con el toxoide tetánico induce altos títulos de anticuerpos bactericidas y memoria inmunitaria desde la primera dosis. Esta vacuna, por tanto, es de elección en los casos en que se necesite, por la premura del viaje, obtener la protección rápidamente. Dos dosis de esta vacuna, separadas por un intervalo de 4-8 semanas, proporcionan una protección óptima, incluso en lactantes a partir de los 2 meses de edad. Con las otras vacunas se necesitan tres dosis, excepto si la vacunación se inicia entre los 6 y 11 meses que se hace con sólo dos dosis, separadas por un intervalo de 1 mes, es suficiente. A partir de los 12 meses de edad se administra una sola dosis de cualquier vacuna conjugada de meningococo C.

Vacunaciones no sistemáticas

Las vacunas no sistemáticas que debe recibir un niño dependen del país de destino y del tipo de viaje. En muchas ocasiones, será necesario contactar telefónicamente o a través de Internet con organismos oficiales nacionales o internacionales, para conocer cuáles son las vacunas indicadas. Los CDC (<http://www.cdc.gov/travel/index.htm>) ofrecen información detallada de las vacunaciones necesarias para todas las edades, mapas en los que se pueden ver las enfermedades prevalentes en el itinerario que se desea seguir o en el país de destino, así como las vacunas indicadas, y consejos valiosos para las personas que van a viajar con niños. El *Yellow Book* de los CDC (<http://www.cdc.gov/travel/yb/index.htm>) contiene toda la información necesaria referente a las vacunaciones en viajes internacionales de niños y adultos, excelentemente expuesta y detallada. La OMS (<http://www.who.int/ith/>) también ofrece información detallada, precisa y muy útil.

Fiebre tifoidea

Es una enfermedad frecuente en algunos países de África, Asia y Latinoamérica. Las zonas de mayor riesgo se encuentran en India, Pakistán y Bangladesh. En general, se recomienda la vacunación frente a fiebre tifoidea cuando se prevé una exposición mayor de 4 semanas a alimentos o agua potencialmente contaminados, especialmente cuando se viaja a zonas rurales de países con alta endemicidad. No está recomendada cuando se viaja, durante menos de 4 semanas, a zonas urbanas. En España existen dos vacunas frente a la fiebre tifoidea, una oral y otra parenteral.

Vacuna atenuada. La vacuna oral (Vivotif® Berna) se presenta en cápsulas de cubierta entérica que contienen *S. typhi* viva y atenuada (cepa Ty21a). Sólo está indi-

cada en niños mayores de 6 años. Las cápsulas, que deben mantenerse refrigeradas, se administran una hora antes de las comidas y con líquidos fríos (no más de 37°C para evitar su inactivación), en días alternos, hasta un total de 3 dosis. Si se realizan largas estancias en zonas endémicas, se recomienda revacunación completa, con las 3 dosis, cada 5 años. Aunque más del 95% de adultos sanos vacunados muestran seroconversión, la tasa de protección es inferior y oscila entre el 40-80%, dependiendo de la intensidad de la exposición.

La vacuna está contraindicada en personas inmunodeprimidas, mujeres embarazadas, pacientes con infección por el HIV con inmunodepresión grave y enfermos con trastornos gastrointestinales crónicos.

La mefloquina inhibe el crecimiento del componente microbiano de la vacuna atenuada, por lo que la administración de esta vacuna y este antipalúdico deben separarse al menos 24 horas. Como quiera que otros antimicrobianos administrados por vía oral pueden interferir también con la vacuna, se recomienda no administrar ésta hasta que hayan transcurrido al menos 24 horas después de la última dosis del antibiótico.

Vacuna parenteral de antígeno Vi de *S. Typhi* (Typhim Vi®). Contiene el polisacárido capsular ViCPS de la cepa Ty2 de *S. typhi*. Como cualquier polisacárido, es poco inmunógena en niños menores de 2 años, por lo que sólo se recomienda después de esta edad. La eficacia protectora en zonas endémicas oscila entre el 50 y el 75%. La inmunización consta de una sola dosis, administrada por vía intramuscular, y se necesita una dosis de recuerdo cada 2-3 años cuando la exposición es continuada.

Cólera

La mayor parte de los casos de cólera se producen en India, sudeste asiático, oriente medio, y norte y este de África. En 1991 hubo una epidemia en Perú que, más tarde, se extendió por otros países de Latinoamérica.

En España se dispone de una sola vacuna frente a cólera, de bacterias vivas atenuadas (Orochol®, Berna). La cepa vacunal (CVD 103-HgR) se obtiene eliminando el gen que codifica la subunidad A de la enterotoxina colérica. Se administra por vía oral y a partir de los 2 años de edad. Cada dosis se presenta en dos sobres, uno contiene el liofilizado de la vacuna y el otro que contiene un tampón. Ambos sobres se disuelven en agua y deben tomarse inmediatamente.

La vacuna no está recomendada de forma sistemática en los viajeros. La pauta vacunal consiste en la administración de una sola dosis diluida en 50 mL en los niños de 2 a 5 años y en 100 mL en los mayores de 5 años. Si la exposición es prolongada, se necesitan dosis de recuerdo cada 6-12 meses.

Rabia

La vacunación preexposición frente a la rabia está indicada en niños que van a viajar a zonas endémicas, especialmente si van a vivir en áreas rurales donde el acceso al sistema sanitario es difícil o imposible en 24 ó 48 horas. Los niños constituyen un grupo de riesgo ya que tienen mayor probabilidad de ser mordidos por animales y de que las mordeduras sean más graves; además, en muchos casos, no advierten a tiempo a su familia de que han sido atacados por un animal. En España se dispone de la vacuna HDCV® (vacuna antirrábica de Aventis-Pasteur-Merieux), que es una vacuna de virus cultivados en células diploides humanas e inactivados con betapropiolactona. Se presenta en forma liofilizada para recomponer con agua destilada.

Para la inmunización preexposición se recomienda administrar, por vía intramuscular, tres dosis de vacuna los días 0, 7 y 21 (ó 28). No está indicada en niños menores de 1 año.

Fiebre amarilla

Es una enfermedad viral epidémica que se transmite desde las personas infectadas a las susceptibles por el mosquito *Aedes aegyptii*. En las áreas selváticas tropicales, es una enfermedad viral enzoótica que se transmite entre primates no humanos, y, ocasionalmente humanos, por varias especies de mosquitos.

La fiebre amarilla y su vacunación están sometidas a regulación internacional. Algunos países exigen presentar un certificado oficial de vacunación para entrar en su territorio; otros países lo exigen sólo a los viajeros de determinadas procedencia. El certificado internacional de vacunación tiene una validez de 10 años, a contar desde los 10 días después de administrar la vacuna. Si el riesgo de exposición continúa, se recomienda la revacunación cada 10 años, aunque hay estudios que sugieren que la protección puede durar toda la vida. Si la persona es revacunada, la validez del certificado de vacunación se prorroga automáticamente 10 años.

La vacunación frente a fiebre amarilla está indicada siempre que se viaje fuera de las áreas urbanas de países donde es endémica esta enfermedad, incluso aunque estos países no hayan comunicado casos de fiebre amarilla y no requieran el certificado de vacunación.

Los países que actualmente declaran tener casos de fiebre amarilla y los países en los que la enfermedad es endémica (zonas con condiciones ecológicas favorables para la transmisión de la enfermedad, pero que no tienen casos declarados) se sitúan en la región amazónica sudamericana y en la franja africana comprendida entre los 15° de latitud norte y los 10° de latitud sur. En África occidental, el riesgo se incrementa entre el final de la estación de lluvias y el comienzo de la estación seca (julio a octubre).

Tanto los CDC («Health Information for International Travel» en <http://www.cdc.gov/travel/index.htm>), como la OMS («International Travel and Health Vaccination Requiriments and Health Advice» en <http://www.who.int/ith/>) ofrecen información permanentemente actualizada. En semanas alternas, los CDC publican también el «Summary of Health Information for International Travel» o «*Blue Sheet*» (en <http://www.cdc.gov/travel/bluesheet.htm>), en el que aparece un listado de las áreas con fiebre amarilla y cólera, y da a conocer los cambios de las recomendaciones de la OMS y de los CDC para la entrada y tránsito en determinados países.

Los pacientes con infección asintomática por el HIV también deben vacunarse frente a fiebre amarilla si van a viajar a zonas de riesgo. En la actualidad no se dispone de datos sobre la seguridad de esta vacuna en personas con infección sintomática por el HIV.

La vacuna de la fiebre amarilla (YF17D) contiene virus vivos atenuados obtenidos en cultivos en embrión de pollo. Esta vacuna tiene que ser almacenada y reconstituida bajo condiciones ambientales precisas para mantener su potencia. Está contraindicada de forma absoluta en niños menores de 4 meses, ya que la mayoría de los 18 casos de encefalitis postvacunal registrados han ocurrido en niños de esta edad. Está indicada en niños de 9 o más meses de edad en las siguientes circunstancias: 1) si van a viajar a áreas de Sudamérica y África donde se comunican casos de fiebre amarilla; 2) si van a viajar a países que requieren la vacunación y el certificado correspondiente; y 3) si van a viajar fuera de las áreas urbanas de zonas endémicas de fiebre amarilla. Los niños de 6 a 8 meses de edad sólo deben ser inmunizados si viajan a zonas donde existe de forma continuada fiebre amarilla epidémica y no es posible garantizar una protección eficaz frente al mosquito. La vacunación de niños de 4 a 6 meses sólo se llevará cabo en algunas circunstancias excepcionales, siempre determinadas por las autoridades sanitarias.

La protección de la vacuna es efectiva a partir de los 10 días de la vacunación, y se precisan dosis de refuerzo cada 10 años. No hay interferencias con otras vacunas de virus vivos atenuados, si se administra simultáneamente, pero en distintos lugares anatómicos; si no se administran simultáneamente deben separarse al menos 1 mes.

La vacuna frente a la fiebre amarilla está contraindicada también en individuos con alergia grave al huevo. Se aconseja evitar la vacunación en las mujeres embarazadas, que deberán cuando sea posible posponer el viaje a áreas endémicas; sin embargo, si el viaje y la estancia en áreas de alto riesgo resultan inevitables, las gestantes pueden ser vacunadas, advirtiéndoles de que los riesgos de la vacuna para el feto son escasos. Como normal general, las personas inmunodeprimidas no deben recibir esta vacuna, pero las personas con infección por HIV sin inmunodepresión grave, pueden recibirla, si hay indicación.

Además de los efectos secundarios leves como dolor en el lugar de la inyección, fiebre, mialgias y cefalea que aparecen hasta en el 25% de las personas vacunadas, se han descrito 20 casos de encefalitis postvacunal (la mayoría de ellos en niños menores de 4 meses) y un cuadro caracterizado por fiebre, ictericia, oliguria, hemorragias

y fracaso multiorgánico, similar a la enfermedad natural. En el estudio necrópsico de estos pacientes se encuentra una gran cantidad de antígeno viral de fiebre amarilla, pero no se han detectado mutaciones que confieran patogenicidad al virus vacunal. El cuadro parece deberse a una predisposición individual y ocurre sobre todo en personas mayores de 75 años; aunque su incidencia real no se conoce con exactitud, se estima que pueda oscilar alrededor de 1/400.000 dosis de vacuna.

Hepatitis A

Sólo un 2-10% de los niños menores de 10 años tienen anticuerpos frente al virus de la hepatitis A (VHA) en nuestro país. Además, una proporción sustancial de adolescentes y adultos son seronegativos. Esto significa que la mayoría de los niños tienen un riesgo importante de adquirir esta infección si viajan a países en vías de desarrollo con condiciones higiénico-sanitarias insuficientes. Se ha estimado que las personas susceptibles que viajan a estas zonas tienen un riesgo de 1 por 1.000 personas y semana en los itinerarios turísticos normales y 1 por 200 personas y semana para los que se salen de estos itinerarios. De hecho, se ha considerado que es la enfermedad inmunoprevenible más frecuente en las personas que viajan.

La inmunización frente a la hepatitis A no está indicada en niños menores de 1 año de edad por la posibilidad de interferencia con los anticuerpos maternos. En este caso está indicada la administración de gammaglobulina polivalente intramuscular a las dosis expuestas más adelante.

Cuando se inmuniza a un niño que va a viajar, se administra una primera dosis a ser posible al menos 2 semanas antes del momento de la partida que es el tiempo que tarda en desarrollarse la protección vacunal, y una segunda dosis de 6 a 12 meses más tarde. La vacuna de hepatitis A proporciona un grado notable de protección independientemente del intervalo de tiempo transcurrido entre la vacunación y el inicio del viaje (ver capítulo hepatitis A).

La inmunización debe realizarse con los preparados pediátricos de virus inactivados disponibles en nuestro país, Havrix 720[®] y VAQTA 25[®]. Ambas vacunas se administran por vía intramuscular, con una pauta de dos dosis (la segunda administrada 6-12 meses después de la primera). También existe una vacuna combinada con hepatitis B (TWIN-RIX Pediátrico[®]) cuya pauta vacunal incluye tres dosis administradas los meses 0, 1 y 6.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es una enfermedad transmitida por mosquitos, que ocurre en algunas regiones templadas de Asia (China, Japón, Corea y este de Rusia). Es más frecuente en zonas rurales, aunque ocasionalmente puede aparecer en zonas urbanas. La transmisión solamente tiene lugar en verano y otoño. Los mosquitos vectores pertenecen al complejo *Culex vishnui*, variando las especies de unas regiones a

otras. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero en las personas que desarrollan la enfermedad la letalidad puede ser tan alta como el 30%, y el 50% de los supervivientes quedan con secuelas neuropsiquiátricas importantes.

Las indicaciones pediátricas de la vacuna frente a la encefalitis japonesa son las mismas que las de los adultos. Está indicada en todas las personas que se prevé van a estar durante más de un mes en un área rural de una región endémica durante la estación en que se transmite la enfermedad.

La vacuna sólo se administra a niños mayores de 1 año. La pauta de vacunación para los niños de 1 a 3 años comprende tres dosis de 0,5 mL administradas por vía subcutánea, los días 0, 7 y 30. Cuando hay problemas de tiempo por la partida del viaje, puede utilizarse una pauta acelerada a los 0, 7 y 14 días. En circunstancias excepcionales pueden administrarse dos dosis, con un intervalo de una semana. En los niños mayores de 3 años, la pauta es la misma, pero se utilizan dosis de 1 mL. La duración de la protección es desconocida, pero los anticuerpos neutralizantes persisten hasta 2 años, por lo que se recomiendan dosis de refuerzo (0,5 mL en los menores de 3 años y 1 mL en los mayores de esta edad) a partir de este momento.

Encefalitis Centroeuropea transmitida por garrapatas

Es una infección del sistema nervioso central causada por un virus y transmitida por las mordeduras de garrapatas infectadas, *Ixodes ricinus* u otras especies de *Ixodes*. Afecta a las personas que visitan bosques y campos de algunas regiones escandinavas y del centro y este de Europa, y el riesgo es mayor si la estancia es larga, o cuando se realizan actividades como camping, senderismo, etcétera. La infección también puede adquirirse al consumir productos lácteos no pasteurizados de vacas, cabras u ovejas infectadas.

La enfermedad es endémica en Austria, Estonia, República Checa, Eslovaquia, Alemania, Hungría, Polonia, Suiza, Rusia, Ucrania, y el norte de Yugoslavia. Con menos frecuencia se detectan casos en Bulgaria, Rumania, Dinamarca y Francia. El riesgo es mayor entre los meses de abril a agosto.

La vacuna FSME-INMUN[®], (Baxter), está compuesta por virus cultivados en embrión de pollo e inactivados. Está indicada en personas que van a viajar a zonas de riesgo, durante los meses indicados y más de tres semanas. La pauta vacunal es de 3 dosis, la primera y segunda separadas por un intervalo de 1 a 3 meses (mínimo 15 días) y de 9 a 12 meses entre la segunda y la tercera. Se administran dosis de refuerzo cada 3-5 años.

Enfermedad de Lyme

Es una zoonosis causada por *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas del género *Ixodes*. En la actualidad, se dispone de dos vacunas frente a esta enfermedad

constituidas por una proteína recombinante de la superficie de *burgdorferi* (rOspA®). Se administran 3 dosis de 0,5 mL por vía intramuscular, los meses 0, 1 y 12. La vacunación debe planificarse de forma que la persona haya recibido las dos últimas dosis varias semanas antes de la estación de máxima incidencia, que comienza en abril. La eficacia varía entre el 70-80%. Está indicada en personas de 15 a 70 años de edad que viajan a la zonas endémicas de riesgo moderado-alto (zona nordeste de EE.UU., especialmente la costa atlántica y la zona norte de los Grandes Lagos), y que van tener una exposición frecuente o prolongada a garrapatas. No se conoce su seguridad y eficacia en niños menores de 15 años por lo que no se recomienda en esta edad.

Enfermedad meningocócica

Los niños que viajen a la zona conocida como «cinturón de la meningitis» en el África subsahariana, deben recibir la vacuna de polisacáridos meningocócicos A+C (una sola dosis) aunque hayan recibido la vacuna conjugada de meningococo C. Esta última vacuna induce memoria inmunitaria frente al meningococo C y respuestas secundarias al administrar refuerzos del polisacárido C puro. El componente polisacárido A no induce ninguna respuesta antes de los tres meses de edad y de forma limitada entre los 3 a 11 meses.

Tuberculosis

La vacuna BCG está indicada en niños en niños que van a viajar a áreas con alta endemicidad de tuberculosis o lugares con elevadas tasas de tuberculosis multirresistentes, especialmente si van a vivir en condiciones de escasa salubridad. Está contraindicada en pacientes con infección sintomática por el HIV.

Bibliografía

- CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION. THE NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION. «Immunization of travelers». Canadian Immunization Guide Fifth edition 1998; 191-197.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Health Information for the International Traveler 2001-2002. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Yellow Book, Public Health Service, 2001.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Infectious Diseases. Travelers' Health. Vaccine recommendations for infants and children. (<http://www.cdc.gov/travel/child-vax.htm>)
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Infectious Diseases. Travelers' Health. Yellow fever disease and vaccine information. (<http://www.cdc.gov/travel/yelfever.htm>)

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «Prevention of hepatitis A through active or passive immunizations: Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP)». MMWR 1999; 48 (RR-12): 1-37.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. «Recommendations for the use of Lyme disease vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP)». MMWR 1999; 48 (RR-7): 1-17.
- FISCHER, P.R. «Travel with infants and children». Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 355-368.
- JONG, E.C. «Immunizations for international travel». Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 249-266.
- MONATH, T.P., CETRON, M.S. «Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics». Clin Infect Dis 2002; 34: 1369-1378.
- MACKELL, S.M. «Vaccinations for the pediatric traveler». Clin Infect Dis 2003; 37: 1508-1516.
- SOOD, S.K. «Immunization for children traveling abroad». Pediatr Clin North Am 2000; 47: 435-444.
- THOMPSON, R.E., BASS, D.M., HOFFMAN, S.L. «Travel vaccines». Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 149-167.
- WILSON, M.E. «Travel related vaccines». Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 231-251.
- World Health Organization International travel and health (<http://www.who.int/ith/>).

Recursos en Internet

- <http://www.aev.es/aev/html/necesita/viajVac.htm>
<http://www.fisterra.com/vacunas/viajes.htm>
<http://www.who.int/ith/>
<http://www.cdc.gov/travel/>
<http://www.travelhealth.co.uk/>
<http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/es/dir93/csvaciat.htm>
http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_sanidad_exterior.htm

Preguntas

¿Puede y debe vacunarse una persona con infección por el VIH frente a la fiebre amarilla?

A pesar de que la vacuna frente a la fiebre amarilla es de virus vivos atenuados, las personas con infección por el VIH que no tengan inmunodepresión grave pueden ser vacunadas, si existe indicación por las características de su viaje y la posible exposición.

¿Está indicada la vacunación frente a hepatitis A en un niño que va a viajar a un país africano?

La mayoría de los niños, y una proporción substancial de adolescentes y adultos jóvenes, de nuestro país no tienen anticuerpos frente a la hepatitis A y son susceptibles a esta enfermedad, por lo que está indicada la vacunación, si se viaja a un país donde la exposición es probable. Es importante administrar la vacuna al menos 4 se-

manas antes del viaje, que es el tiempo necesario para inducir niveles adecuados de anticuerpos. Después se administra una segunda dosis 6 a 12 meses más tarde.

¿Debe vacunarse frente a meningococo a un niño que va a viajar al África Subsahariana y que ha recibido las tres dosis de vacuna conjugada frente a meningococo C del calendario vacunal español?

En el África Subsahariana son frecuentes los brotes y epidemias por el meningococo A y por, tanto, los niños deben ser vacunados frente a este micrororganismo. La mejor forma de hacerlo es utilizando la vacuna de polisacáridos puros A+C. Con esto se logran anticuerpos frente al meningococo A, al tiempo que la dosis de polisacárido C actúa como dosis de refuerzo.

¿Hay alguna vacuna especialmente indicada en un niño que vaya a pasar varias semanas en un campamento en la Selva Negra de Alemania?

Con frecuencia se piensa en la necesidad de vacunas especiales cuando se va a viajar a países subdesarrollados, pero algunos viajes a países industrializados también suponen un riesgo de adquirir enfermedades que se pueden prevenir con vacunas. Tal es el caso de la encefalitis centroeuropea cuando se viaja a zonas boscosas de Centroeuropa, o de la enfermedad de Lyme en determinadas áreas de Estados Unidos.

Bioterrorismo y vacunas

Juan García de Lomas

Hablar de bioterrorismo y vacunas induce a pensar que se puede tener a la población vacunada frente a todos aquellos agentes biológicos que pudieran ser utilizados como armas por bioterroristas. Nada más lejos actualmente de una realidad posible. Como se verá a lo largo de este capítulo, no existe actualmente ninguna vacuna que pueda administrarse a toda la población para tenerla inmunizada frente a alguno de los agentes biológicos que pudieran ser utilizados en un ataque bioterrorista. Sin embargo, ello no excluye que frente a la viruela o el carbunco, dos de los agentes más temidos por su contagiosidad, puedan inmunizarse grupos muy concretos de la población que tengan mayor riesgo. Para los demás agentes, sólo existen vacunas en desarrollo, no aplicables a la población general, y ni tan siquiera a algunos grupos de la población.

La reciente preocupación por parte de algunos por el binomio bioterrorismo y vacunas surge tras los hechos acontecidos en Octubre de 2001 en EE.UU. cuando se incluyeron esporas de carbunco en envíos postales y ante la posibilidad de que otros agentes biológicos, como el virus de la viruela, fuesen utilizados por algún grupo terrorista. Esta preocupación ha condicionado varios planteamientos y estrategias que deben considerarse positivas dentro de su contexto. Por una parte, se han destinado inversiones muy importantes en EE.UU. para el desarrollo de nuevas vacunas frente a los agentes potenciales de bioterrorismo, y por otra, se ha evidenciado la necesidad de desarrollar programas de formación del personal sanitario sobre estas enfermedades, a veces olvidadas, y programas de organización para tomar medidas de una forma rápida y eficaz.

Por otra parte, las vacunas, aún cuando llegasen a existir en suficiente cantidad para un uso general, deben considerarse dentro de un plan general de preparación para el bioterrorismo y no como un elemento aislado para administrarse a toda la población. Por esta razón se expondrá aquí un planteamiento general de preparación para el bioterrorismo, considerándose al final los cuatro principales agentes con la situación en la que se encuentran las vacunas para cada uno de ellos.

Sistema Nacional de Salud y bioterrorismo

El sistema de salud de un país debe tener diseñado y organizado, a nivel nacional, regional y local, un sistema de alerta para poder afrontar una situación de bioterrorismo. Este plan no puede improvisarse ante una situación, sino que debe estar previamente organizado. El CDC (Center for Diseases Control and Prevention) y la APIC (Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology), tenían desarrollado desde 1999 un plan de preparación para el bioterrorismo para que sirviese como documento de referencia y modelo inicial para facilitar la preparación de un plan de preparación para bioterrorismo en cada centro sanitario. Este documento CDC-APIC no trataba de proporcionar una referencia exhaustiva sobre el bioterrorismo, sino de proporcionar una herramienta para todos los profesionales implicados en el control de la infección y a los epidemiólogos del sistema de salud para guiar el desarrollo de unos planes de respuesta prácticos y realistas para cada centro sanitario, en la preparación y en la actuación frente a un ataque bioterrorista. Los planes de respuesta específicos de cada centro sanitario deben prepararse en colaboración con las administraciones sanitarias locales, regionales y nacionales. Tras los sucesos del 11 de Septiembre de 2001 en EE.UU. y los posteriores del carbunco en el mismo país, este plan se ha difundido ampliamente.

Es importante que en el plan participen todos los centros sanitarios, porque en los hospitales y clínicas es donde con mayor probabilidad se tendría la primera oportunidad para detectar y tener que enfrentarse a un ataque bioterrorista, y como consecuencia, iniciar una respuesta a un ataque bioterrorista. En este sentido, cualquier centro sanitario debe tener preparada una política de control de las infecciones, entre las que se encuentran las provocadas por el bioterrorismo. En esta política debe autorizarse al epidemiólogo, al coordinador del Comité de control de la infección, o a los delegados de éstos, para instaurar rápidamente las medidas de prevención y control.

Este plan debe incluir los siguientes aspectos:

a) **Formación y preparación del personal y red de contactos.** Al ser los centros sanitarios los lugares donde con mucha probabilidad se detecte un suceso bioterrorista, desde ellos debe iniciarse la respuesta, notificándose al resto del sistema previamente organizado. Para poder desarrollar esta misión los centros sanitarios deben disponer de la información y de la formación del personal suficientes sobre los procesos infecciosos susceptibles de ser desencadenados por los agentes de bioterrorismo.

La notificación debe incluir de forma rápida inmediata al personal de control de infecciones del centro, a la administración sanitaria local y regional, a los departamentos pertinentes de la investigación policial, a los laboratorios de salud pública regionales y al Centro Nacional de Microbiología (en nuestro país). Para ello, cada dependencia sanitaria debe disponer de la relación de responsables con sus corres-

pondientes teléfonos de localización, de forma que nada quede sujeto a la improvisación. Ello implica contar con la relación de los contactos internos (control de infección, epidemiólogo, administración), y de los externos (Instituciones sanitarias locales, regionales y nacionales, laboratorio regional de salud pública, departamentos de la policía, y de un contacto de urgencias de bioterrorismo del CNM, si existe).

Para detectar los brotes causados por los agentes de bioterrorismo hay que tener en cuenta dos posibilidades:

- Que el suceso bioterrorista ocurra como un suceso enmascarado, en el que las personas desconocen la exposición y el brote se sospecha solo al reconocer una agrupación de enfermedad o síntomas inusuales.
- Que el suceso bioterrorista ocurra como un hecho anunciado en el que las personas son advertidas de la exposición (ejemplo del carbunco en los envíos postales). En estos casos, pueden ocurrir falsas alarmas y la posibilidad de un ataque bioterrorista debe descartarse con asistencia de la policía y de las autoridades sanitarias regionales y nacionales.

Para el reconocimiento de ambos, se pueden tener en cuenta unos criterios basados en síndromes o en hechos epidemiológicos. Para el reconocimiento según unas características sindrómicas, se requiere identificar rápidamente el comienzo. Por la progresión rápida de alguna de las enfermedades provocadas y por el potencial de diseminación de algunos de estos agentes no se puede esperar a la confirmación del laboratorio y es necesario iniciar una respuesta basada en el reconocimiento de los síndromes, lo que implica conocer una descripción sindrómica, es decir una combinación típica de hechos clínicos de la enfermedad, en su presentación, que debería alertar a los sanitarios sobre la posibilidad de un brote relacionado con un acto bioterrorista. La investigación del brote debe estar a cargo de un grupo de epidemiólogos preparados en bioterrorismo y que estén vacunados frente a la viruela, como ha hecho EE.UU. al preparar a los equipos específicos para esta investigación.

En este sentido, debemos recordar que los agentes infecciosos con mayor potencial bioterrorista reconocido son viruela, carbunco, peste y botulismo. De ellos, solo la viruela y la peste neumónica se transmiten de persona a persona. Además podrían considerarse los siguientes: tularemia, brucelosis, fiebre Q, fiebres hemorrágicas, encefalitis víricas y enterotoxina B estafilocócica. Entre éstos, tularemia, brucelosis y fiebre Q están producidas por agentes que provocan procesos clínicos relativamente conocidos por los sanitarios y al mismo tiempo, tienen una evolución lenta que permite tomar las medidas adecuadas. Las fiebres hemorrágicas y las encefalitis víricas son procesos difíciles de adaptar para ser utilizados como armas bioterroristas por parte de los grupos que pudiesen prepararlos. Por otra parte, ninguno de estos últimos procesos se transmiten de persona a persona, por lo que las medidas de contención no son extremadamente necesarias. Sin embargo, la detección del brote es importante para poder prevenir al resto de la población de su contaminación y tomar las medidas adecuadas con ella.

La información epidemiológica debe utilizarse para ayudar a saber si la presentación de un paciente es típica de una enfermedad endémica o es un hecho inusual que debe inducir a su investigación. En este sentido, los hechos que deben alertar a los sanitarios sobre la posibilidad de un suceso bioterrorista incluyen:

- La incidencia de una enfermedad en rápido aumento (en horas o días) en una población normalmente sana.
- Una curva epidémica que sube durante un periodo corto de tiempo.
- Un incremento inusual del número de personas que requieren cuidados, especialmente con fiebre, afección respiratoria o gastrointestinal.
- Una enfermedad endémica que emerge rápidamente en un tiempo corto o con un patrón inusual.
- Una menor tasa de ataque entre las personas que han estado en el interior de viviendas, especialmente en áreas con aire filtrado o sistemas de ventilación cerrados, comparativamente con las personas que han estado en exteriores.
- La agrupación de pacientes que llegan de una misma localización.
- El número elevado de casos rápidamente fatales.
- La detección de cualquier paciente que se presenta con una enfermedad que es relativamente infrecuente y que tenga potencial bioterrorista (p. ej. carbunco pulmonar o peste neumónica).

b) **Establecimiento de medidas de aislamiento.** Dos de los agentes de bioterrorismo, la viruela y la peste en su forma neumónica, son transmitidos de persona a persona. Los demás no se transmiten de forma interhumana y es improbable su re-aerosolización. Todos los pacientes en centros sanitarios, incluyendo los pacientes sintomáticos con enfermedad sospechosa o confirmada relacionados con actos de bioterrorismo, deben manejarse con las precauciones de aislamiento habituales estándar. Estas precauciones están diseñadas para reducir la transmisión interhumana, y recomendadas para todos los pacientes que son atendidos, independientemente de su diagnóstico. Para ciertas enfermedades o síndromes (viruela, peste neumónica), pueden requerirse precauciones adicionales para reducir la posibilidad de transmisión interhumana.

c) **Establecimiento de medidas de prevención del contacto directo.** Las precauciones estándar tratan de prevenir el contacto directo con cualquiera de los líquidos corporales (incluyendo sangre), secreciones, excreciones, piel afectada (incluidos exantemas) y membranas mucosas. Las medidas de precauciones estándar practicadas por los sanitarios incluyen:

- Lavado de manos: las manos deben lavarse después de tocar cualquier producto biológico de un paciente, tanto si se usan guantes, como si no se usan. Las manos se lavan inmediatamente después de retirarse los guantes, entre contactos con pacientes, y cuando sea adecuado para evitar la transferencia de microorganismos a otros pacientes y al medio. Para el lavado de manos pueden utilizarse jabones normales o conteniendo antisépticos.

Además, es necesario establecer y recomendar medidas para:

- Protección mecánica con uso de guantes, mascarillas, gafas de protección ocular, pantallas faciales y uso de batas.
- Medidas de ubicación y transporte de los pacientes.
- Medidas de limpieza, desinfección y esterilización de equipos y medios instrumentales.
- Consideraciones sobre el alta de los pacientes y de los cuidados postmortem.

También, deben tenerse medidas para aplicar tras una exposición. Estas medidas incluyen:

- Descontaminación de los pacientes y del medio.
- Profilaxis e inmunización postexposición (en este aspecto se incluiría el uso de las vacunas disponibles, según las recomendaciones propias de cada una —ver después-).
- Manejo de exposiciones masivas y exposiciones sospechosas.
- Aspectos psicológicos del bioterrorismo.

Aunque haya que actuar sin la confirmación del laboratorio, debe estar organizado un soporte de laboratorio para poder disponer de una confirmación. Para ello, deberán existir normas para:

- Obtención de las muestras diagnósticas.
- Criterios de laboratorio para procesar agentes potenciales de bioterrorismo.
- Requerimientos de transporte.

Un aspecto que no se debe olvidar es la información a los pacientes, a los visitantes y al público en general.

A continuación se exponen algunas consideraciones sobre las cuatro enfermedades cuyos agentes tienen mayor riesgo si son utilizados por grupos bioterroristas.

Viruela

La viruela es producida por el virus Variola. Es una de las enfermedades más temidas por su contagiosidad. El uso del virus de la viruela como agente de bioterrorismo sería posible si algún grupo llegase a tener acceso a él, y contase con instalaciones de laboratorio suficientes para su replicación y preparación para su diseminación. Ello implicaría la participación de un grupo bien organizado o de algún gobierno de un país, por lo que plantea una situación diferente a lo que ocurrió con el uso de esporas de carbunco.

La enfermedad tiene un periodo de incubación de unos 12 días (7 a 17 días). Sus síntomas generales son inespecíficos, fiebre elevada, cansancio, cefaleas y dolor de espalda. El exantema es característico ya que comienza con lesiones planas que evolucionan simultáneamente, por lo que todas las lesiones tienen la misma morfo-

logía, a diferencia de lo que ocurre con la varicela. Las lesiones son más prominentes en la cara, brazos y piernas a los 2 ó 3 días. Las lesiones se llenan de un exudado purulento y comienzan a hacerse costras en la segunda semana. Las costras desecadas se separan y caen a las 3 ó 4 semanas. La mayoría de los pacientes se recuperan pero fallecen el 30%.

La infección se transmite principalmente de persona a persona a través de las gotitas de saliva infectadas, pero también a través del producto de las lesiones. Las personas con viruela son más infecciosas durante la primera semana de enfermedad porque es cuando se encuentra más virus en saliva, pero también hay riesgo incluso cuando se han desprendido las costras.

La viruela como enfermedad se considera erradicada del mundo y sólo existen virus de viruela conservados, que se sepa, en dos laboratorios del mundo, el CDC de Atlanta (EE.UU.) y un laboratorio de Siberia (Rusia). Existían sospechas, como señalaban los políticos, de que pudiese existir en Iraq y en Corea el Norte. Los virus conservados estaban destinados a ser destruido en breve según las recomendaciones de la OMS y el compromiso de los dos países que lo poseían. Sin embargo bajo la administración Bush y los sucesos del año 2001, los EE.UU. comunicaron su decisión de no destruir el virus conservado que poseen hasta que los investigadores desarrollen al menos dos sustancias antivirales con posibilidades de uso terapéutico y éstas hayan sido registradas, y hasta que exista una vacuna que pueda administrarse a toda la población. La nueva política de EE.UU. no tiene una fecha concreta para la destrucción del virus y establece algunas condiciones muy estrictas, reflejo de una nueva situación por el peligro impuesto por el bioterrorismo, por lo que la destrucción del virus conservado, no sería ni tan siquiera considerada hasta que no se pueda administrar una vacuna a todos los americanos.

El plan incluye también el desarrollo de pruebas diagnósticas médicas, detectores ambientales y métodos para detectar cepas alteradas del virus. Esta investigación y el desarrollo terapéutico puede requerir un periodo de 10 años.

Con la viruela es donde más énfasis hay que poner en todas las medidas generales de contención señaladas previamente por ser la transmisión interhumana el principal mecanismo de transmisión.

En este sentido, deben desarrollarse los mayores esfuerzos para:

- Formarse para detectar posibles casos de viruela.
- Instituir medidas de control inmediato para detener la enfermedad, con planes a nivel de hospital, de comunidad y regional.
- Planificar la vacunación masiva de grandes grupos de población, que puede incluir la población completa del entorno, en un periodo corto de tiempo.

Las actividades críticas deben incluir:

- Formación de equipos de salud pública y asistencial, que al mismo tiempo se encargarían de los centros de vacunación masiva y de la preparación del mate-

rial educativo dirigido a otros grupos, entre ellos al público en general, desarrollo de métodos de laboratorio para la confirmación de los casos, instauración de reserva de vacunas y de los suministros y equipos necesarios, desarrollando supuesto prácticos, y en el contexto de tales planes y actividades, vacunar frente a la viruela para establecer y mantener unos equipos de respuesta de salud pública y asistencial necesarios a nivel local y regional.

En EE.UU. se han tomado una serie de medidas por si ocurriese un ataque bioterrorista con este agente, creándose unos equipos de respuesta a la viruela («Smallpox Response Team») integrados por personas preparadas para hacer frente a esta emergencia, y vacunando a gran parte del personal militar y a ciudadanos americanos que ejerciesen su labor en otros países. En total hasta el 31 de Marzo de 2003, se habían vacunado a 25.645 civiles y a unos 325.000 militares.

En los programas de vacunación, desarrollados desde el año 2002 en EE.UU., se dieron instrucciones para desarrollar dos tipos de planes de respuesta: planes de respuesta presuceso y planes de respuesta postsuceso.

La intención de los planes de respuesta presuceso era aumentar la capacidad de preparación de la nación para la viruela. Para ello, se ofreció la vacunación a los equipos de salud pública, incluyendo a las personas que deberían realizar la vacunación, a los equipos que debieran llevar a cabo la investigación de los casos y el control de los brotes a partir de los casos iniciales.

Además, se ofreció la vacunación al personal sanitario asistencial que pudiera tratar y atender los casos iniciales de viruela y los sospechosos.

En el plan de respuesta presuceso es necesario considerar el número y tipo del personal necesario para poder confirmar un caso de viruela y/o un brote, la vigilancia epidemiológica, las actividades relacionadas con el contacto (identificación, seguimiento, vacunación, y vigilancia), y el manejo de los datos.

El objetivo de la respuesta postsuceso es permitir a los centros de salud pública locales y regionales responder rápida y efectivamente a uno o más casos de viruela. Las recomendaciones del plan postsuceso indican la planificación de varias medidas que se espera que tendrían que realizarse si existiese un caso confirmado de viruela. Estas medidas incluirían el aislamiento y diagnóstico del paciente, la vacunación del personal de salud pública y asistencial relacionado con los casos, la supervisión de nuevos casos si existiesen, las investigaciones epidemiológicas y la vacunación a gran escala.

En el momento actual el ACIP de EE.UU. no recomienda extenderse más, en una situación presuceso sobre recomendaciones de vacunación por los nuevos problemas de seguridad que se han observado con la vacunación, como han sido los casos de miocarditis y de pericarditis, cuya extensión y gravedad, particularmente las secuelas de larga duración, no se conocen aún.

Cualquier campaña de vacunación de la viruela que se realice, debe desarrollarse en el contexto de las recomendaciones actuales para formar los equipos de actuación

dentro de una planificación local y regional, y debe administrarse de acuerdo con los procedimientos y protocolos actualmente recomendados para la vacunación.

En este sentido en EE.UU., los centros del CDC comenzaron a formar a médicos para que pudiesen reconocer los síntomas de la viruela, como una de varias etapas para poder afrontar un posible ataque bioterrorista usando viruela. Para ello, vacunaron inicialmente a unos 140 epidemiólogos (a los 2 meses del 11 de Septiembre), que podrían enviarse a cualquier lugar de EE.UU. donde pudiesen aparecer casos sospechosos. Ello es importante, como se ha indicado porque aunque no existía evidencia de un ataque terrorista usando viruela, se necesita estar preparado para tal eventualidad ya que la viruela es fácilmente transmisible de persona a persona (a diferencia del carbunco), y la enfermedad tiene una elevada tasa de mortalidad.

La vacunación frente a la viruela tiene unos efectos colaterales y unas contraindicaciones muy conocidas (eczema vacunal, extensión progresiva de la vacuna, encefalopatías y encefalitis) y actualmente se está investigando su implicación en algunos casos de miocarditis, pericarditis, angina de pecho e infarto de miocardio ocurridos recientemente en EE.UU. al realizar la vacunación a personas integrantes de los equipos de respuesta a la viruela. Por ello, no es recomendable una vacunación general de la población.

Además, las personas con sistema inmunitario deficiente, por ejemplo HIV/SIDA y aquellos que reciben inmunosupresores (neoplasias, trasplante) pueden tener consecuencias colaterales importantes si fuesen inmunizados con esta vacuna.

Por otra parte, no existen dosis suficientes de la vacuna previa conservada para ser utilizada de manera general. Se ha considerado la posibilidad de utilizarla diluida para disponer de mayor número de dosis. Parece ser que existen 15 millones de dosis conservadas en EE.UU., y con una dilución al 1:5 se podría conseguir vacunar a 75 millones de personas.

En la mayoría de los países las personas mayores de 30 años fueron vacunadas hace muchos años, y probablemente no se encuentran inmunizadas adecuadamente, por lo que necesitarán revacunarse para estar protegidos.

En los expuestos a la viruela, la vacuna puede disminuir la gravedad, o incluso prevenir la enfermedad, si se administra dentro de los cuatro días después de la exposición.

Debido a que se requiere un tiempo hasta que pueda fabricarse y registrarse una nueva vacuna, y de que existe la posibilidad de un ataque con el uso de la viruela, en EE.UU. se ha desarrollado una política para reutilizar la vacuna disponible conservada. En este sentido, se ha recomendado continuar manteniendo los viales no utilizados de Dryvax® para preparar a los equipos de respuesta inmediata y poder asegurar una vacunación en caso de un brote. Ello incluye:

- Ofrecer la vacunación a los equipos de salud pública voluntarios para que puedan realizar las investigaciones y el control de los casos iniciales de un brote de viruela.

—Ofrecer la vacunación al personal sanitario asistencial que debería tratar y cuidar los casos iniciales de viruela y los casos sospechosos.

La vacuna disponible (Dryvax®) fue preparada hace unos 20 años y ha permanecido estable desde entonces. Entre otoño de 2001 y Mayo de 2003 se han realizado pruebas con Dryvax® y se ha aprobado la extensión de su caducidad dos veces. Wyeth Pharmaceuticals, fabricante de Dryvax® continua supervisando y realizando pruebas de la vacuna existente. Estas pruebas incluyen los ensayos de potencia de los lotes de Dryvax® y la notificación, en su caso, del periodo de extensión para todos los lotes. Este extremo se considera que durará hasta que se haya autorizado y esté disponible una nueva vacuna de viruela lo que se espera conseguir para finales de 2004.

El CDC distribuyó parte de la reserva nacional de vacunas a lo gobernantes locales y estatales, que coordinarían los equipos de vacunación, los viales no utilizados de Dryvax® que habían sido distribuidos. Se ha recomendado que continúen manteniéndose para poder asegurar una respuesta inmediata ante un posible brote o para continuar la vacunación iniciada, no devolviéndose al CDC para su redistribución o desecho.

Una vez reconstituido Dryvax®, los viales tienen una caducidad de 90 días si se mantiene a +2/+8°C. El vial y cualquier vacuna no utilizada en 90 días debe ser desechada siguiendo los procedimientos habituales de eliminación de residuos biológicos potencialmente infecciosos. Si un vial abierto ha caducado, pero no se han superado los 90 días, debe conservarse hasta que se reciba la notificación de la prolongación de la fecha de caducidad aunque no se debe utilizar hasta entonces. Una vez notificada la extensión se mantendrá hasta los 90 días.

Los viales abiertos no utilizados que hayan sido reconstituidos y hayan superado la fecha de caducidad, incluida su posible extensión, deben desecharse por procedimientos habituales de eliminación de residuos biológicos, utilizando contenedores de residuos biológicos o autoclavándose. En los lugares donde los residuos biológicos se sumergen en lejía, ésta debe estar al 10% y mantenerse en ella durante al menos 10 minutos.

Carbunco

El carbunco es una enfermedad propia de los animales producida por *Bacillus anthracis*, un bacilo esporulado que puede sobrevivir en la naturaleza en forma de esporas durante periodos prolongados, incluso de décadas. El hombre se infecta por tres vías principales: cutánea, pulmonar y gastrointestinal, como consecuencia, respectivamente, de la introducción del material contaminado con esporas o bacilos a través de lesiones cutáneas (**carbunco cutáneo** o **pústula maligna**), por la inhalación de esporas suspendidas en el aire (**carbunco pulmonar**), o por la ingestión de productos cárnicos contaminados con bacilos o esporas (**carbunco gastrointestinal** o **di-**

gestivo). En cualquiera de los casos se puede producir una infección generalizada septicémica por diseminación hematógena.

El interés actual del carbunco dentro del contexto del bioterrorismo deriva de que las esporas de *Bacillus anthracis* pueden obtenerse fácilmente para diseminarse a través del aire. Este hecho se corroboró en los sucesos de Octubre de 2001 en EE.UU. cuando se produjo la diseminación a partir de los envíos postales al ser procesados por las máquinas de las oficinas de correos, exponiéndose los ciudadanos involuntariamente a las esporas de carbunco. El suceso ocurrió en los estados de Florida, Virginia, Washington DC, New Jersey, New York y Connecticut, dándose casos de carbunco cutáneo (7 casos confirmados y 4 probables, de los que todos sobrevivieron) y de carbunco pulmonar (11 casos con 5 fallecimientos). De la misma manera, las esporas podrían diseminarse utilizando varios tipos de elementos bélicos (misiles, bombas aéreas, o piezas de artillería convencional), o bien diseminarse con el aire después de haber sido liberadas desde una aeronave (p. ej. avioneta). Ello obligó a administrar antibióticos a una gran número de empleados postales de EE.UU., al personal de algunos medios de comunicación y a los empleados del Congreso de EE.UU. por una carta enviada al Senador Lealy.

El riesgo del carbunco como arma bioterrorista se incrementa por ser un agente que permite que puedan obtenerse esporas sin necesidad de ningún instrumental sofisticado, sino que pueden obtenerse con elementos de laboratorio fácilmente asequibles sin ningún requisito o control, por lo que en cualquier país o lugar del mundo se podría llevar a cabo su preparación.

Después de las guerra del Golfo, se forzó a Irak a revelar que disponía de un amplio programa de armas biológicas, incluido carbunco, y según se informó, la UNSCOM («United Nations Special Commission») encontró bombas con carbunco en ese país lo que le llevó a destruir las instalaciones dedicadas a su producción en Alhakkam. A pesar de su destrucción, se pensó que fácilmente podrían volver a reconstruir unas instalaciones similares. De la misma forma, la antigua URSS también disponía de un programa de armas biológicas, y grupos terroristas como el japonés Anm Shinrikyo que cometió el atentado con el gas sarín en el metro de Tokio, y la organización Al-Queda, podrían desarrollarlas.

Vacunación frente al carbunco

Existe una vacuna en EE.UU. registrada para su uso desde 1970 que se ha demostrado protectora (95%) frente a las formas pulmonares y cutáneas de los trabajadores que pueden exponerse a las esporas como ocurre en los molinos de lana. De igual modo se ha demostrado protección usando animales de experimentación a los que se ha hecho inhalar esporas (mono Rhesus y conejos).

La vacuna disponible actualmente, es una vacuna acelular que contiene el antígeno protector (PA: Protective Antigen) de la bacteria e induce la aparición de anticuerpos

protectores, aunque no se ha podido obtener un 100% de efectividad. Además contiene adyuvante de hidróxido de aluminio (2,4 mg), cloruro de benzetonium como conservante, una pequeña cantidad de formaldehído y trazas de escualeno (aceite mineral). Esta vacuna es producida por Bioport Corp. Lausing, Michigan. La vacuna se administra en seis dosis, las tres primeras a intervalos de dos semanas, y las tres adicionales a los 6, 12 y 18 meses. Posteriormente se recomienda una dosis anual de refuerzo. En la antigua URSS existía una vacuna viva atenuada que no considera adecuada para uso humano en Occidente.

La información acumulada después de 30 años demuestra que la vacuna acelular es segura. Únicamente produce escasos efectos colaterales en algunos vacunados (30%) como: enrojecimiento, hinchazón, dolor, quemazón, o prurito en el lugar de la inyección. Algunas personas (0,2%) refieren síntomas sistémicos: cefaleas, dolores musculares y otros síntomas similares que desaparecen en unos días. La investigación realizada por Comité civiles ha descartado que el síndrome de la guerra del Golfo fuese por la vacuna del carbunco administrada a los militares destacados en esa campaña militar, aunque parece ser que el Departamento de Defensa no disponía de registros de aquellos que habían recibido la vacuna por razones estratégicas de seguridad militar.

La fabricación actual de la vacuna es limitada, y no se recomienda para la población general. Aunque existiese suficiente producción no se recomendaría una vacunación masiva de la población en estos momentos por los costes y la logística de un programa de vacunación a gran escala, así como por la escasa probabilidad de un ataque bioterrorista con este agente en una comunidad. Únicamente se recomendaría un uso amplio para aquellas personas que se encuentran en situación de riesgo por motivos profesionales, como son las que trabajan en laboratorios donde se manipulan cultivos de carbunco, para los trabajadores de los molinos de lana por la facilidad de inhalar esporas, y para el personal militar destacado en campañas donde pueda ser expuesto a esta bacteria en caso de utilizarse como arma biológica. Se consideran contraindicaciones de la vacuna las reacciones alérgicas graves a alguna dosis previa, los que hayan padecido un carbunco cutáneo, y las gestantes no expuestas aunque no existe ninguna evidencia de que pueda ser perjudicial para la madre o el feto.

El ACIP ha recomendado la vacunación para los siguientes grupos:

- Personas que trabajan con esta bacteria en el laboratorio.
- Personas que trabajan con pieles o lanas de animales importados de lugares donde no existan suficientes garantías para evitar la exposición a las esporas.
- Personas que manipulan productos animales potencialmente infectados en áreas de elevada incidencia de carbunco animal.
- Personal militar destinado en lugares con riesgo elevado de exposición al microorganismo.
- Las mujeres gestantes sólo deben vacunarse en caso absolutamente necesario.

Actualmente existe un proyecto en desarrollo encargado por el Departamento de Defensa de EE.UU. a Avant Immunotherapeutics, Inc. Needham, Ma. Para la obtención de un vacuna combinada oral para el carbunco y la peste que cuenta con un presupuesto de 8 millones de dólares.

Botulismo

El botulismo es una de las enfermedades consideradas como agente potencial bioterrorista por ser producido por la toxina más potente conocida. Ello ha llevado a pensar que si esta toxina es utilizada con fines terroristas como bomba biológica podría producir un gran daño. Tanto EE.UU., como la URSS, e Iraq han tenido programas de desarrollo de esta toxina como arma biológica antes del tratado de 1972. Sin embargo, pensamos que la dificultad de obtención de la toxina y de su diseminación son elementos que juegan en contra de esta posibilidad. No obstante, el CDC mantiene a este agente entre los agentes potenciales de bioterrorismo, y el NIAID (National Institute for Allergy and Infectious Diseases) de EE.UU. ha invertido una cantidad muy importante para poder obtener una vacuna de uso humano en un corto periodo de tiempo. Por ello conviene hacer unos comentarios respecto a él.

El cuadro clínico del botulismo es producido por cualquiera de los siete tipos de toxina (A a G) que pueden producir las distintas cepas de *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia esporulada, que vive habitualmente en el suelo, pero que a través de distintas formas de contaminación puede producir el cuadro clínico del botulismo.

A partir de su habitat natural, el suelo, donde puede permanecer periodos prolongados de tiempo, puede pasar a los alimentos, principalmente diversos tipos de conservas, y en la anaerobiosis de la conserva desarrollarse la bacteria liberando la toxina que sería ingerida intacta si el alimento no se calienta, ya que la toxina se destruye por el calor. Las conservas más relacionadas son las caseras con escasa acidez (espárragos, judías verdes, ajo picado en aceite o pimientos chili entre otras), lo que junto a un proceso de esterilización menos controlado las hace más propensas para permitir el desarrollo de la bacteria. Una vez en el intestino, la toxina se absorbe y produce una alteración nerviosa en forma de parálisis flácida, consecuencia del bloqueo de la liberación de acetilcolina en la terminación presináptica de la placa motora muscular. Este sería el llamado **botulismo alimentario o digestivo (periodo de incubación: 12 a 36 horas)**. Existe también el denominado **botulismo de las heridas (periodo de incubación: 4 a 14 días)**, motivado por la contaminación de una herida con la bacteria, con la consiguiente multiplicación local, y absorción de la toxina desde este lugar con las mismas consecuencias aunque con un periodo de incubación más prolongado. En los niños puede producirse un tipo de botulismo, el **botulismo del lactante o intestinal (periodo de incubación: 3 a 30 días)**, producido por la ingestión de la bacteria, fundamentalmente con miel contaminada con ella, y el desarrollo de la bacteria a nivel

intestinal tras ser ingerido. Su presentación en los niños pequeños es debido a su mayor facilidad para desarrollarse en éstos al tener menor flora habitual y no encontrar competencia por parte de otras bacterias en este nicho ecológico. Esta misma forma de botulismo intestinal se ha escrito en adultos por colonización intestinal con la bacteria. Se han descrito casos ocasionales de botulismo en drogadictos por contaminación de la heroína. No es una enfermedad transmisible persona a persona, por lo que las medidas de prevención por aislamiento o por contacto no serían necesarias.

El cuadro clínico se caracteriza por una afectación del sistema nervioso que comienza con visión borrosa, diplopia, dificultad de deglución, debilidad muscular, y finalmente parálisis muscular, con alteración respiratoria y finalmente la muerte. En los niños es frecuente que se manifieste con estreñimiento, pérdida de apetito y finalmente los síntomas del sistema nervioso.

Actualmente la única medida terapéutica disponible es la administración de antitoxina (suero antibotulínico), producida en caballos, con los efectos colaterales propios de la administración de un suero heterólogo y la dificultad de producir en grandes cantidades. Antes de la guerra del Golfo, y ante la eventualidad de que pudiese utilizarse como arma por parte de Iraq, el ejército de EE.UU. inmunizó a 100 caballos con toxina botulínica para poder disponer de suero en el caso de que fuese necesario utilizarlo. El suero antitoxico de caballos (antitoxina), se administra por vía intravenosa y actualmente es un preparado bivalente (AB) o trivalente (ABE) que debe administrarse lo antes posible, preferible dentro de las 2 horas posteriores a la ingestión. Antes de su administración debe obtenerse suero del paciente para poder conocer el tipo de la toxina implicada en el cuadro de botulismo. Con la administración de antitoxina hay que tener en cuenta: a) puede prevenirse la progresión o acortar la duración de la enfermedad; b) es más efectiva cuando se administra inicialmente en el curso de la enfermedad; c) antes de administrar antitoxina debe realizarse una prueba cutánea para probar la sensibilización, en su caso, del paciente al suero heterólogo; d) debe administrarse un vial de 10 mL de antitoxina bivalente o trivalente por vía i.v.; e) la vida media es de 5 a 8 días por lo que se necesita volver a administrar; f) para los niños debe ponderarse las ventajas de su administración respecto al riesgo de desarrollar una enfermedad del suero por la administración de las proteínas heterólogas del suero de caballo. Para los niños existe un preparado de inmunoglobulinas humanas, difícil de obtener por su escasez, reservado para usar en niños a los que no se debe administrar suero de caballo antitoxico. Este preparado está siendo utilizado como medicamento de investigación por el Departamento de Salud de California. En la Universidad de California en San Francisco —UCSF— (2002) se ha comunicado la obtención de tres anticuerpos monoclonales cada uno específico para fijarse a distintas partes de la toxina y que a nivel experimental se ha demostrado eficaz.

Actualmente no existe una vacuna disponible para uso humano. Recientemente el NIAID ha destinado un presupuesto de 11 millones de dólares para desarrollar una vacuna segura y efectiva en un plazo de 5 años que pueda proteger frente a todas

las formas de botulismo. El proyecto será realizado por un grupo liderado por Dyn-Port Vaccine Co. El Segundo, California, junto con el Center for Pharmaceutical Biotechnology de la Universidad de Colorado, la Universidad de Nebraska en Lincoln, HTD Biosystems en Hércules, California y el U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID). Debido a que el botulismo puede ser producido por cualquiera de los siete tipos antigénicos de toxina, la vacuna debe proteger frente a todos. No obstante, la inversión citada va destinada a obtener en el plazo de dos años una primera vacuna que protegiese frente a cinco tipos (pentavalente), y posteriormente a la obtención de la vacuna heptavalente. Esta vacuna pretende utilizarse en tres dosis a las 0, 2 y 12 semanas y ha demostrado que puede inducir niveles de anticuerpos protectores detectables hasta un año después de la vacunación.

El Jefferson Clinical Center for Occupational and Environmental Medicine está investigando la obtención de una toxina modificada genéticamente para quitarle su poder tóxico, manteniendo su poder antigénico, que pudiese administrarse por vía oral, para que al absorberse desde el tubo digestivo penetrase en la circulación e inmunizase al receptor.

Peste

La peste es una enfermedad infecciosa que afecta a los animales y a personas, producida por la bacteria *Yersinia pestis*. Es endémica de roedores en muchos lugares del mundo donde afecta a ardillas y perros de las praderas, entre otros, y se transmite principalmente a través de sus pulgas. *Y. pestis* se destruye fácilmente por la luz solar y sequedad. Al liberarse al aire la bacteria sobrevive durante una hora, aunque su viabilidad puede depender de las condiciones ambientales.

Existen tres formas clínicas de peste: a) **Peste bubónica**, la forma más común que aparece cuando una pulga infectada pica a una persona, o cuando un material contaminado con la bacteria penetra por una solución de continuidad de la piel. Como consecuencia aparecen ganglios linfáticos hinchados (bubones), fiebre, cefaleas, escalofríos y debilidad. No se transmite de persona a persona. b) **Peste neumónica primaria**, que ocurre cuando la bacteria penetra en los pulmones a través de un aerosol, como podría ocurrir en un ataque bioterrorista, o cuando una persona afectada elimina en su entorno la bacteria en las gotitas respiratorias. A través de estas gotitas puede transmitirse de persona a persona. Para que se transmita se requiere un contacto directo y próximo con una persona o animal enfermo de peste. La peste neumónica puede ser secundaria a una peste bubónica o septicémica no tratada, cuando la bacteria se extiende por la circulación sanguínea a los pulmones. El proceso se caracteriza por fiebre, cefaleas, debilidad, dificultad respiratoria, dolor torácico, tos, y a veces esputos hemoptoicos. Progresar en 2 a 4 días y puede provocar un fallo respiratorio y shock. c) **Peste septicémica primaria**, que ocurre cuando la bacteria se multiplica en sangre. Puede ser motivada por la penetración directa desde

una inoculación cutánea, sin que aparezcan bubones, o bien ser secundaria como complicación de una peste bubónica o pulmonar. Se caracteriza por presentar, además de los síntomas habituales de infección, dolor abdominal, hemorragias cutáneas e internas, y shock. Esta forma no se transmite de persona a persona.

El tratamiento antibiótico recomendado consiste en aminoglucósidos (estreptomina o gentamicina), tetraciclinas o cloranfenicol durante 7 días.

La diseminación intencionada de *Y. pestis* debería ocurrir a través de un aerosol dando lugar a un brote de peste pulmonar. La magnitud del brote dependería de la cantidad de bacterias utilizadas, de las características de la cepa, de las condiciones ambientales y del método de aerosolización. La OMS elaboró un supuesto en el que consideraba que si se diseminasen 50 Kg de *Y. pestis* sobre una población de 5 millones de personas, se producirían 150.000 casos de peste pulmonar con unos 36.000 fallecimientos

Existía una vacuna registrada para la peste constituida por células completas de *Yersinia pestis* muerta por formaldehído y conservada con fenol, pero no se ha demostrado efectiva para proteger de la peste neumónica por lo que su producción fue suspendida en 1999. Era una vacuna elaborada de forma similar a como la elaborase por primera vez W. M. Haffkine en 1897 tras el brote de peste que hubo el año anterior en Bombay. Esta vacuna requería 3 dosis, una primera dosis en el momento de la visita, una segunda dosis después de 1 a 3 meses, y una tercera dosis a los 5 ó 6 meses después de la segunda. Si la exposición es continua debían darse otras dos dosis a los 6 y 12 meses, y después una dosis anual. Esta vacuna estaba recomendada para el personal de laboratorio que trabajase con cepas de *Y. pestis* resistentes a los antimicrobianos, que realizase experimentos de aerosolización y que realizase trabajos de campo en zonas enzoóticas donde no se pudiese prevenir la exposición. La vacuna también debía considerarse para las personas de laboratorios que trabajasen con *Y. pestis* o roedores infectados y las personas que residiesen en zonas enzoóticas o epidémicas donde no pudiese controlarse el contacto con roedores y pulgas. La vacuna no debe administrarse a personas con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de los medios de cultivo utilizados para el desarrollo de la bacteria (proteína de ternera, soja, caseína y fenol), ni a aquellas que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad a dosis previas de la vacuna. Tampoco se debía administrar, por precaución, a las gestantes, a menos que existiese un riesgo importante, ni a personas menores de 18 años o mayores de 61 años. Como efectos colaterales se daban casos de dolor local, eritema e induración en el lugar de la inyección, y fiebre, cefaleas y malestar tras la repetición de dosis.

Actualmente se están buscando otras alternativas. Una de ellas es la que se está probando en Fort Detrick (USAMRIID) constituida por una proteína recombinante constituida por el antígeno de la cápsula (F1) y el antígeno V, unidos (F1-V construct). Este antígeno se expresa en *Escherichia coli*, pero no se segrega, por lo que es necesario purificarlo de los cultivos. Las pruebas experimentales realizadas demuestran que en las infecciones por vía subcutánea protege más frente a la infección

por las cepas capsuladas (F1⁺) que frente a las no capsuladas (F1⁻). En la infección parenteral la protección (80% a 93%) depende de la dosis de vacuna administrada. Al provocar la infección por vía de aerosol protege al 95-100%. En los experimentos con primates protege entre el 50% y 75%. También existen investigaciones encaminadas a desarrollar una vacuna nasal para el ejército de EE.UU. cuyo desarrollo e ha encargado a ID Biomedical de Canadá.

El NIAID de EE.UU. ha comunicado su intención de solicitar ofertas para el desarrollo de una vacuna contra la peste que pudiese utilizarse en la población general y que pudiese estar disponible en 2 ó 3 años.

Las vacunas actuales frente a las bombas biológicas bacterianas, como carbunco y peste requieren dosificación incómoda o proporcionan una protección limitada y cada vacuna protege frente a un único agente. El Departamento de defensa de EE.UU. busca una nueva generación de vacunas que sea efectiva, de dosis única y que pueda proteger frente a varios agentes. El proyecto de este desarrollo depende del Programa de adquisición conjunta de vacunas (JVAP: Join Vaccine Acquisition Program) del Departamento de Defensa de EE.UU.

Avant Immunotherapeutics, Inc. Needham, Ma. está desarrollando un proyecto para el Departamento de defensa de EE.UU. con un presupuesto de 8 millones de dólares en 2 años para desarrollar una vacuna combinada de administración oral para proteger frente al carbunco y la peste.

Como hemos expuesto sólo existen actualmente dos vacunas disponibles para utilizar en la prevención de posibles ataques bioterroristas. Ninguna de ellas se ha considerado para la población general. Sin embargo, se está potenciando con inversiones cuantiosas el desarrollo de nuevas vacunas que verán la luz en los próximos años. Las características de seguridad y eficacia de estas vacunas determinarán la amplitud de su uso en función del riesgo supuesto.

Bibliografía

- CDC. «Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response». *MMWR* 2000; 49: 1-14.
- CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. «Recomendaciones de actuación y respuesta ante la aparición de un caso o de un brote de viruela (I)». *Bol Epidemiol Sem* 2002; 10: 129-132.
- CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. «Recomendaciones de actuación y respuesta ante la aparición de un caso o de un brote de viruela (II)». *Bol Epidemiol Sem* 2002; 10: 137-143.
- CHRISTOPHER, O.W., CIESLAK, T.J., PAVLIN, J.A., EITZEN, E.M. «Biological warfare. A historical perspective». *JAMA* 1997; 278: 412-417.
- DOMÍNGUEZ, A. «Bioterrorismo, salud pública y vacunas». *Vacunas* 2002; 3: 45-47.
- DWORKIN, M.S., MA, X., GOLASH, R.G. «Fear of bioterrorism and implications for public health preparedness». *Emerg Infect Dis.* 2003; 9 (4).

- GESTAL OTERO, J.J., MONTES MARTÍNEZ, A., FIGUEIRAS GUZMÁN, A., TAKKOUCHC, B. «Bioterrorismo y vacunas». *Vacunas* 2002; 3: 66-77.
- GLASS, T.A., SCHOCH-SPANE, M. «Bioterrorism and the people: how to vaccinate a city against panic». *Clin Infect Dis* 2002; 34: 217-223.
- GRUPO DE PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (PAPPS-SEMFYC) Y GRUPO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (SEMFYC). «Bioterrorismo y Atención Primaria». *Aten Primaria* 2002; 30: 392-400.
- INGLESBY, T.V., DENNIS, D.T., HENDERSON, D.A. *et al.* «Plague as a Biological Weapon: Medical and Public Health». *JAMA* 2000, 283: 2281-2290.
- KHAN, A.S., SWERDLOW, D.L., JURANEK, D.D. «Precautions against biological and chemical terrorism directed at food and water supplies». *Public Health Rep* 2001; 116: 3-13.
- KHAN, A.S., ASHFORD, D.A. «Ready or not-preparedness for bioterrorism». *N Engl J Med* 2001; 345: 287-289.
- KLOPLAN, J. «CDC's strategic plan for bioterrorism preparedness and response». *Public Health Rep* 2001; 116: 9-16.
- LABORATORY CENTRE FOR DISEASE CONTROL. «Bioterrorism and public health». *Can Commun Dis Rep* 2001; 27: 29-31.
- NATIONAL ADVISORY COMMITTEE IN IMMUNIZATION. «Statement on smallpox vaccination». *Can Commun Dis Rep* 2002; 28: 1-12.
- O'TOOLE, T. «The problem of biological weapons: next steps for the nation». *Public Health Rep* 2001; 116: 108-111.
- SMITHSON, A.E. «International cooperation to prevent biological weapons research and development». *Public Health Rep* 2000; 116: 23-26.
- SOBEL, J., KHAN, A., SWERDLOW, D.L. «Threat of a biological terrorist attack on the US food supply: the CDC perspective». *Lancet* 2002; 359: 874-880.

Recursos en Internet

- <http://www.cdc.gov/washington/testimony/bt060603.htm>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/bio/bio.htm>
- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/bioterrorismo.jsp?pagina=2>
- <http://www.cdc.gov/washington/testimony/bt041002>
- <http://www.anthrax.osd.mil>
- <http://db2.doyma.es/pdf/27/27v30n06a13038165pdf001.pdf>
- <http://www.guideline.gov/resources/bioterrorism.aspx>
- <http://www.immunize.org/bioterror/index.htm>
- <http://193.146.50.130/bes/bes0214.pdf>
- <http://cne.isciii.es/ve/D19.pdf>
- <http://193.146.50.130/bes/bes0223.pdf>
- <http://www.cdc.gov/washington/overview/bioterro.htm>
- http://www.who.int/health_topics/bioterrorism/en/
- <http://www.911.state.tx.us/files/pdfs/poison/biotersp.pdf>
- <http://www.vdh.state.va.us/spanish/faq.doc>
- <http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/bioterrorism.html>
- <http://www.bioterrorism.slu.edu/>

<http://www.tdh.state.tx.us/bioterrorism/default.htm>
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol5no4/pdf/zoon.pdf>
<http://www.aap.org/advocacy/releases/anthraxqa.htm>
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3220
<http://www.partnersforimmunization.org/bioresources.html>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/art/bioterrorismo.jsp?pagina=1>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/temaMes/temaMar2003.htm>
<http://www.aev.es/aev/html/biblio/temaMes/temaFeb2003.htm>
<http://www.bt.cdc.gov/>

PARTE 6

Urgencias en la práctica vacunal



Urgencias en la práctica vacunal. Anafilaxia y parada cardiorrespiratoria

*Francisco Jesús García Martín
David Moreno Pérez*

Introducción

Aunque actualmente se está realizando un importante avance en la elaboración de los componentes de las distintas vacunas, se siguen observando reacciones adversas en la práctica clínica diaria, que en su mayoría son triviales y no dejan secuelas, pero que en algunas ocasiones pueden llegar a ser graves y comprometer la vida. Estos eventos individuales son impredecibles, pero nos hace recordar la máxima en medicina «*primum non cere*». Así, el objetivo actual en el campo de las vacunas es lograr el grado de protección más alto con la tasa más baja de efectos colaterales. Al elaborar las recomendaciones sobre el uso de una vacuna, se ponderan sus beneficios y su seguridad contra los riesgos de la enfermedad natural, y se intenta maximizar la prevención de la misma, reduciendo al mínimo los efectos adversos mediante la provisión de asesoramiento específico sobre la dosis, la vía y el momento indicados para la administración de la vacuna, la definición de las personas que deben ser inmunizadas y las circunstancias que justifican las precauciones o incluso contraindican la vacunación.

Los efectos adversos que acontecen tras una vacunación no tienen porque estar asociados a ésta inamoviblemente. Las vacunas se administran en una época de la vida en el que ciertos cuadros son frecuentes, como por ejemplo, las crisis convulsivas. De todos modos, es importante realizar informes de los efectos adversos tras inmunizaciones, sobre todo, cuando son de importancia, ya que puede proporcionar indicios acerca de una reacción adversa no sospechada previamente.

Son varios los grupos, sobre todo en Estados Unidos, dedicados a la vigilancia de las reacciones adversas a las vacunas. Además, en este país existe un sistema de compensación económica (National Childhood Vaccine Injury Compensation Program) en aquellos casos bien documentados. En España existen Centros Regionales de Farmacovigilancia, donde se registran las reacciones adversas a vacunas.

Conceptos

Según la OMS, se considera **Urgencia sanitaria** «toda situación que en opinión del paciente, su familia o cualquier persona que la observe, requiere una actuación médica inmediata». Sin embargo, tras la valoración médica inicial, esta urgencia puede ser una Urgencia subjetiva (no urgencia) o tratarse de una Urgencia verdadera, con o sin signos de riesgo vital. Se entiende por **Emergencia pediátrica** cualquier situación clínica de enfermedad o accidente infantil con riesgo vital, que requiere una actuación urgente y adecuada por el riesgo de ocasionar secuelas graves o incluso el fallecimiento del paciente.

Existen varios conceptos relacionados con los efectos adversos a las vacunas que se deben conocer. **Reacción adversa** es la reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de las enfermedades o para la modificación de una función fisiológica como ocurre con las vacunas. **Reacción adversa inesperada** es la reacción adversa que no se menciona en la ficha técnica. Los Centros para el Control de las Enfermedades de Atlanta (CDC) dividen los efectos adversos relacionados con la vacunación en reacciones locales, reacciones sistémicas y reacciones alérgicas. Estas dos últimas son las que realmente pueden suponer **Urgencias asociadas a la vacunación**, cuyas manifestaciones clínicas conlleven un riesgo vital para la persona, precisándose una atención sanitaria urgente.

Reacciones de hipersensibilidad a los componentes de las vacunas

Entre los efectos adversos asociados a las vacunaciones, la **anafilaxia** es sin dudas el más temido. No hay una definición totalmente consensuada de anafilaxia, aunque habitualmente se acepta como «una reacción multisistémica aguda, potencialmente fatal, debida a la liberación de mediadores químicos (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, factor de agregación plaquetaria, etcétera) por parte de los basófilos y mastocitos, a través de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata (tipo I de Gell y Coombs), por reacción entre un antígeno y un anticuerpo de tipo IgE».

La activación de estas células libera una serie de mediadores que pueden tener como diana al sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo, cutáneo-mucoso, dando lugar a manifestaciones clínicas de intensidad variable, de leves a graves. Las manifestaciones cutáneo-mucosas y de vías respiratorias superiores son las más frecuentes. Los casos fatales son excepcionales. La aparición de anafilaxia en niños es infrecuente, estimándose en 0,11-0,31 casos por cada 100.000 dosis. Por tanto, podríamos catalogar de excepcional a la única situación en la que estaría realmente contraindicada la vacunación por razones de alergia.

Las **reacciones anafilactoides** imitan las características de la anafilaxia pero la activación del mastocito/basófilo no es IgE-dependiente; aun así son también potencialmente fatales, con posibilidad de fallecimiento por asfixia o colapso cardiovascular, siendo el tratamiento igual que el de la anafilaxia.

En algunos casos, aunque los síntomas aparecen poco después de la vacunación, es imposible diferenciar si la reacción se debe a la vacuna o a un alérgeno ambiental. Para que la reacción ocurra se requiere una sensibilización previa a alguno de los constituyentes del preparado vacunal, que se explican en capítulo siguiente.

Manifestaciones clínicas de la anafilaxia

Las formas sistémicas leves incluyen el prurito, la sensación de calor, el hormigueo periférico, la congestión y el picor nasal, los estornudos, el lagrimeo y la plenitud orofaríngea.

Las manifestaciones relacionadas con edema de vías respiratorias superiores (edema lingual, de úvula, edema laríngeo con ronquera, estridor) y broncoespasmo, apareciendo dificultad respiratoria, se consideran formas moderadas de anafilaxia.

Las formas sistémicas graves se instauran súbitamente habitualmente a los pocos minutos o primeras dos horas de la exposición vacunal, a veces sin sintomatología preliminar o con rápida progresión de los mismos. Puede aparecer edema laríngeo grave, broncoespasmo intenso; un angioedema de labios, lengua o úvula puede ser premonitorio de un edema laríngeo. En ocasiones aparecen arritmias y colapso vascular, que se suele desarrollar en una fase algo más tardía. Un estado de confusión o mareo puede ser indicativo de hipotensión. Sólo excepcionalmente provoca la muerte, la mayoría de veces a consecuencia de un edema laríngeo (70% de los casos) o shock (25%). Una rápida instauración del cuadro clínico suele implicar mayor gravedad; cuando es instantánea, puede remedar un paro cardíaco (Tabla 1).

Tabla 1. Escala temporal y de gravedad de la reacción anafiláctica

Escala Temporal	Signos y Síntomas de Anafilaxia	Intensidad
Signos precoces Riesgo inminente	Mareo, calor, prurito	Leve
	Rubefacción, urticaria, Congestión nasal, estornudos, lagrimeo, angioedema	Leve a moderada
	Afonía, náuseas, vómitos, opresión torácica	Moderada a grave
	Edema laríngeo, disnea, dolor abdominal	Moderada a grave
Síntomas tardíos Riesgo vital	Broncoespasmo, estridor, hipotensión, colapso, disritmias	Grave

También pueden presentarse síntomas digestivos o neurológicos. La alteración brusca del nivel de conciencia rara vez es la forma de presentación de la anafilaxia. Una pérdida de conciencia prolongada en lactantes y niños pequeños debe presumirse como una reacción anafiláctica si se acompaña de alteraciones hemodinámicas.

La afectación cutánea puede aparecer en cualquiera de las formas de anafilaxia, consistiendo habitualmente en una reacción urticarial pruriginosa generalizada, a veces más intensa en la zona de la inyección, así como un angioedema que afecta sobre todo a la cara.

El diagnóstico diferencial de las reacciones anafilácticas debe realizarse sobre todo con la reacción vasovagal/lipotimia, en el que se suele producir bradicardia (al contrario de la anafilaxia, en la que hay taquicardia) e hipotensión transitoria, aconteciendo habitualmente en los primeros 2-5 minutos tras la vacunación. Las crisis de broncoespasmo/asma también pueden confundir con las manifestaciones respiratorias de la reacción anafiláctica.

Tratamiento de la anafilaxia secundaria a la vacunación

Debe haber instalaciones y personal entrenados en tratar reacciones de hipersensibilidad inmediata en todos los lugares donde se administren vacunas (Tabla 2). Esta recomendación no impide la administración de vacunas en escuelas y en otros ámbitos no clínicos, siempre que se cuente con el personal sanitario debidamente adiestrado para abordar una situación de reacción vacunal grave y con el material imprescindible.

Tabla 2. Equipamiento para el tratamiento de la anafilaxia

Material	Medicación
Imprescindibles	
<ul style="list-style-type: none"> • Fonendoscopio • Esfingomanómetro • Jeringas de distinto volumen • Agujas de distintos calibres • Plano duro para RCP 	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalina acuosa $1/_{1000}$ • Bicarbonato sódico 1M • Atropina
Recomendables	
<ul style="list-style-type: none"> • Equipo para oxigenoterapia • Cánula orofaríngea de Guedel • Ambú (varios tamaños) • Aspirador de secreciones • Material para intubación • Material para perfusión de líquidos y/o drogas. Vía intraósea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistamínicos • Corticoides • Diazepam • Dopamina • Succinilcolina

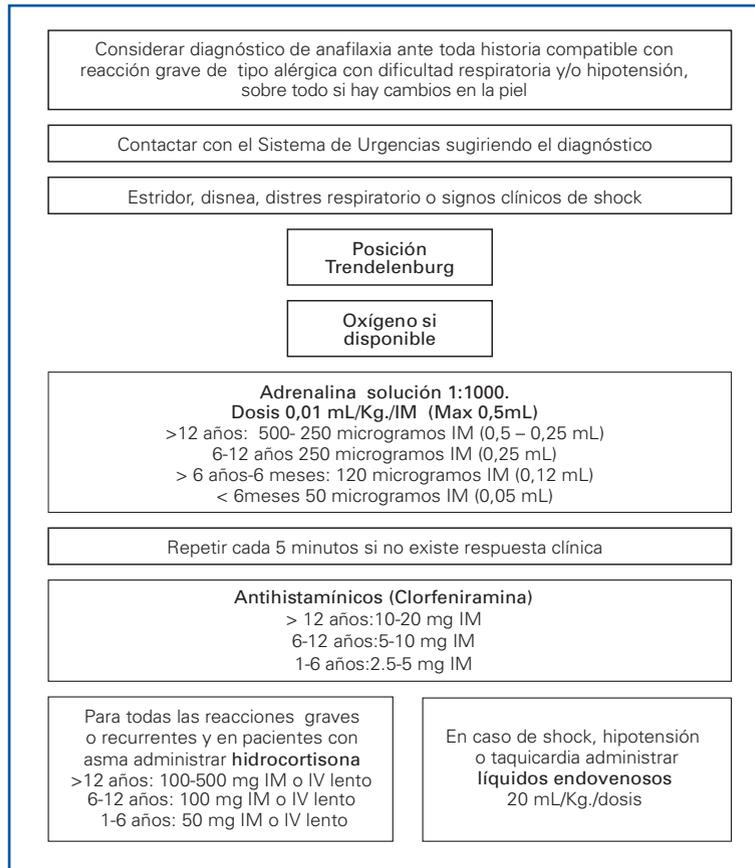


Figura 1. Algoritmo terapéutico de la reacción anafiláctica

Siempre que sea posible los pacientes deben ser observados para detectar reacciones alérgicas durante al menos 15-20 minutos tras una inmunización. Ha de tenerse siempre en cuenta que cualquier síntoma puede ser premonitorio de una reacción anafiláctica severa.

Procedimientos inmediatos (Figura 1):

1. **Vía aérea.** Se debe realizar en primer lugar una evaluación rápida de la vía aérea y de la función cardiorrespiratoria. Se debe administrar oxígeno suplementario siempre que exista algún tipo de dificultad respiratoria, siendo necesario en ocasiones la intubación y conexión a ventilación mecánica.
2. **Adrenalina.** Independientemente de la gravedad de presentación de la reacción anafiláctica se administrará de forma inmediata **adrenalina** en solu-

ción acuosa al 1:1000, a la dosis de 0.01 mL/kg (máximo 0.5 mL), por vía intramuscular, subcutánea o endovenosa, preferentemente la primera, en la zona contralateral a la que se inyectó la vacuna, ya que su aplicación alrededor del punto de inoculación puede enlentecer su absorción. La vía subcutánea debe evitarse en estos casos por ser la absorción más variable y tardía. La vía endovenosa, en principio más peligrosa, es preferente si existe hipotensión o compromiso respiratorio. Se puede repetir hasta 2-3 veces en ausencia de mejoría clínica cada 5-15 minutos, pudiendo continuarse si no se logra la estabilidad hemodinámica una perfusión continua de adrenalina (0.1-1 mcg/kg/minuto). Si persiste la hipotensión, se asociará dopamina (5-20 mcg/kg/minuto) o noradrenalina (0.1-1 mcg/kg/minuto).

Debe recordarse que en caso de parada cardiorrespiratoria, las dosis y las vías de administración varían a las expuestas (ver más adelante)

Si el preparado vacunal desencadenante se aplicó por vía subcutánea o intradérmica, se recomienda la administración de 0.05 mL/kg de adrenalina de la dilución 1:1000, en la zona de inyección para reducir la absorción.

3. **Líquidos (Figura 2).** En caso de hipotensión se debe iniciar expansión de volumen con suero fisiológico (o Ringer lactato), 10-20 mL/kg en 20 minutos, que se repetirá si fuera necesario hasta un máximo de 60 mL/kg en 1 hora. Posteriormente, si fuera necesario seguir con expansores, se aconsejan coloides como seroalbúmina al 5%, 10-20 mL/kg en 20-30 minutos.

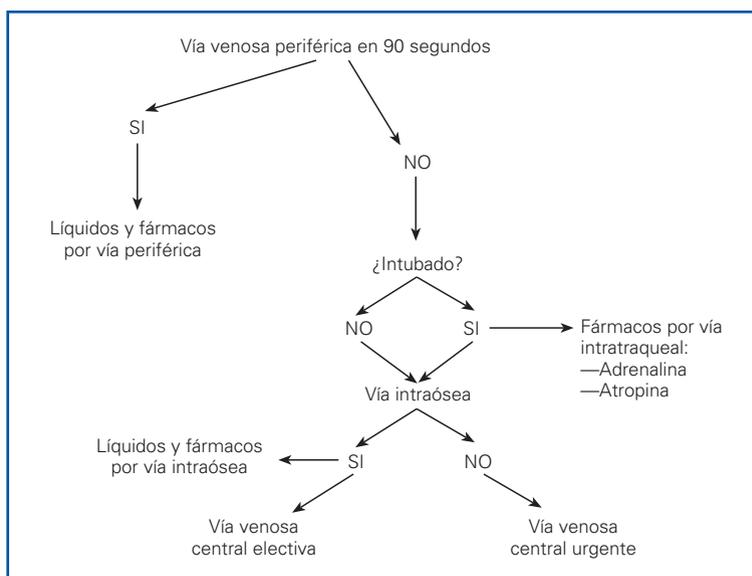


Figura 2. Algoritmo de vías de infusión

4. **Otras drogas: glucagón.** Existen publicaciones anecdóticas que hablan de la eficacia del glucagón en casos de hipotensión refractaria, en los que actuaría liberando catecolaminas y ejercería un efecto inotrópico. Pueden ser útiles sobre todo en pacientes cardiopatas que reciben beta-bloqueantes o antagonistas del calcio, que pueden condicionar menor respuesta a la adrenalina. Las dosis a emplear serían de 1-5 mg/kg IV.

Procedimientos complementarios (Figura 1):

1. **Corticoides:** se debe administrar en las formas moderadas y graves y en aquellas en las que exista broncoespasmo, ya que aunque no resuelven nada en la fase aguda (el inicio de la acción acontece a las 3-6 horas de su administración), pueden prevenir síntomas tardíos o recaídas, reducen la inflamación bronquial y mejoran la respuesta a los betaadrenérgicos. Se recomienda metilprednisolona iv o im, en dosis inicial de 2 mg/kg, seguido de 2 mg/kg/día (máximo 125 mg/día) cada 8 horas, o hidrocortisona, en dosis de 5-10 mg/kg inicial (máximo 500 mg), seguido de 10 mg/kg/día (máximo 500 mg/día), cada 6 horas.
2. **Antihistamínicos:** nunca deben sustituir a la adrenalina, pudiendo administrarse como tratamiento adicional tras la estabilización del paciente. Los antagonistas de los receptores de H1 más usados son la difenhidramina (5 mg/kg/día, cada 6-8 horas, VO, IM o IV) o la hidroxicina (2-4 mg/kg/día, cada 6-8 horas, VO o IM). También pueden ser utilizados antagonistas de los receptores H2, como la ranitidina 1-1.5 mg/kg/dosis, cada 6-8 horas).
3. **Antitérmicos:** en caso de aparición de fiebre. Recomendamos la administración de paracetamol oral o rectal, o propacetamol intravenoso (15 mg/kg/dosis, cada 6 horas)
4. **Broncodilatadores:** en caso de compromiso respiratorio bronquial, como salbutamol, terbutalina o bromuro de ipratropio, nebulizados incluso cada 15-20 minutos. Se debe valorar asociar aminofilina (6 mg/kg, IV) en los pacientes sin respuesta al tratamiento previo. La adrenalina aerosolizada es sobre todo útil en casos de compromiso laríngeo.
5. **Torniquete:** puede ser útil su aplicación en el extremo proximal para disminuir la absorción del antígeno, liberándose 1 minuto cada 3-5 minutos para así no comprometer la circulación arterial.

Hospitalización

Una vez producida la estabilización clínica, se valorará, en función de la gravedad de la reacción, la hospitalización durante 12-48 horas. Al alta, se advertirá a la familia sobre la posibilidad, aunque mínima (menos del 5% de los casos), de una recaída dentro de las 24 horas posteriores a la resolución clínica.

Parada cardiorrespiratoria

La situación de anafilaxia puede llegar a desencadenar una parada cardiorrespiratoria. Dependiendo del lugar en que ésta acontezca, se podrán emplear medidas más o menos específicas y efectivas para la reanimación cardiopulmonar (RCP). Mediante la RCP básica (Figura 3), identificaremos al niño en parada cardiorrespiratoria y realizaremos una sustitución de las funciones respiratoria y circulatoria hasta que se pueda iniciar el tratamiento definitivo: la RCP avanzada, que se expone en el algoritmo de la Figura 4, ayudándonos del instrumental específico según la edad del niño, expuesto en la Tabla 3.

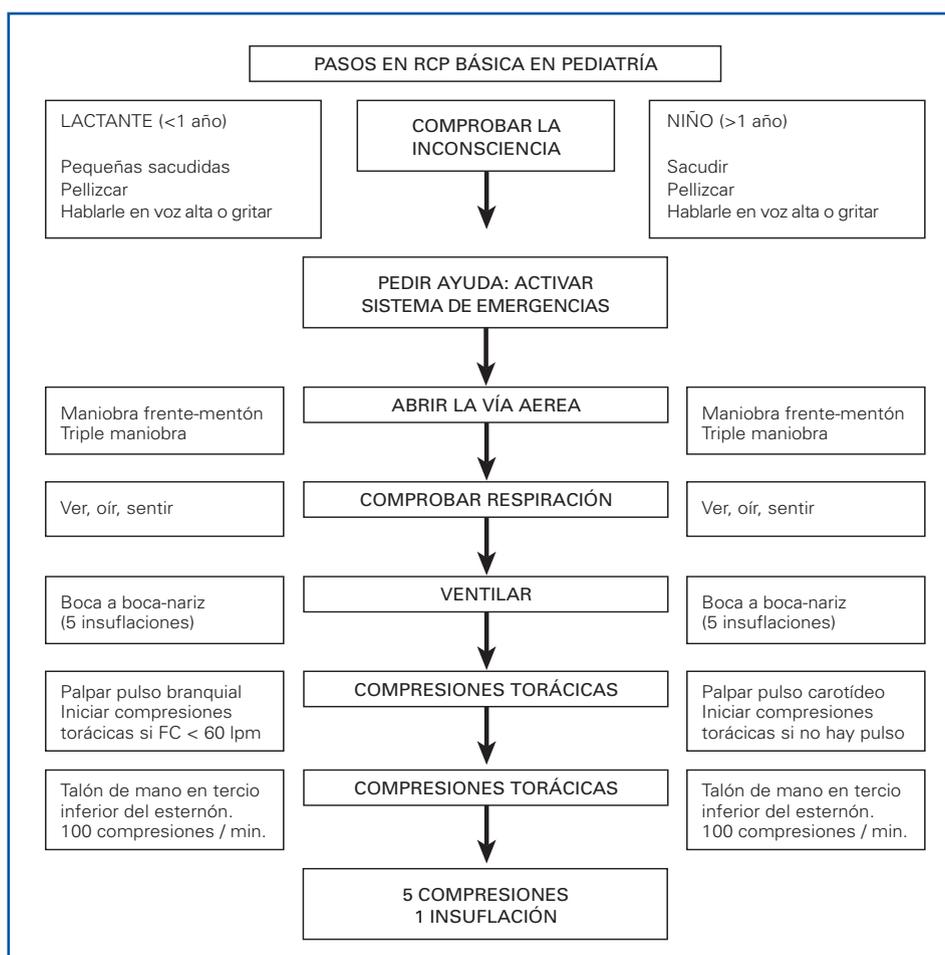


Figura 3. Algoritmo de actuación en RCP básica en Pediatría

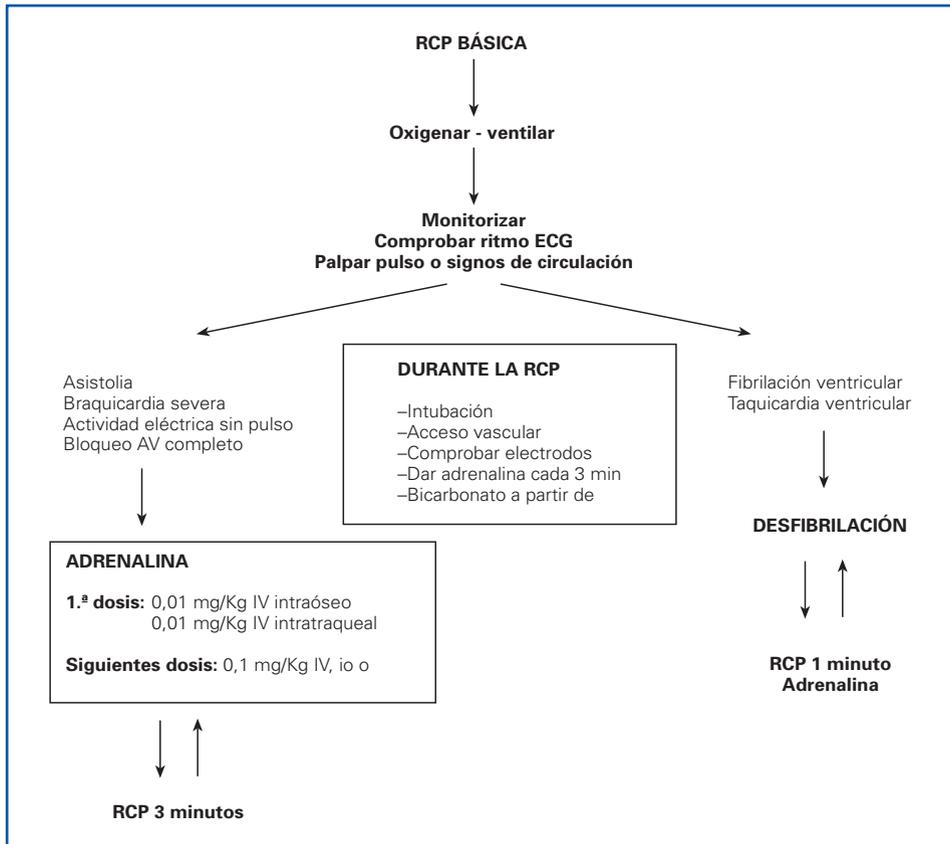


Figura 4. Algoritmo de la RCP avanzada en niños

Tabla 3. Material para optimización de la vía aérea y ventilación en RCP avanzada en Pediatría

Edad	Prematuro	Rn y < 6 meses	6-12 meses	1-2 años	2-5 años	5-8 años	>8 años
Cánula orofaríngea	00	0	1	2	3	4	4-5
Mascarilla facial para ventilación	Redonda Modelo prematuros	Redonda Modelo RN	Triangular-Redonda Modelo lactantes	Triangular Modelo niños	Triangular Modelo niños	Triangular Modelo niños	Triangular Modelo adultos
Bolsa ventilación	250 mL	500 mL	500 mL	500 mL	1600 - 2000 mL	1600 - 2000 mL	1600 - 2000 mL

Tabla 3 (continuación)

Edad	Prematuro	Rn y < 6 meses	6-12 meses	1-2 años	2-5 años	5-8 años	>8 años
Tubo endotraqueal	P<1,5 Kg: 2,5 P>1,5 Kg: 3	3-3,5	4	4-4,5	4+(edad/4)	4+(edad/4)	8-10 a: 6-6,5
Cms aprox introducidos por boca	8	10-12	12	13-14	14-16	16-18	8-12 a: 20 >12 a: 22
Laringoscopio	Pala recta n.º 0	Pala recta o curva n.º 1	Pala recta o curva n.º 1	Pala curva n.º 1-2	Pala curva n.º 2	Pala curva n.º 2-3	Pala curva n.º 2-3
Pinzas Magill	Pequeña	Pequeña	Pequeña	Pequeña o mediana	Mediana	Mediana o grande	Grande
Sondas aspiración	6	6-8	8-10	8-10	10-12	12-14	12-14

Las dosis de adrenalina durante la RCP avanzada se administrarán según los protocolos actuales de reanimación cardiopulmonar avanzada. Se administrará por vía intravenosa o intraósea. La primera dosis será de 0.01 mg/kg, es decir, 0.1 mL/kg de adrenalina en proporción 1:10000 (1 ampolla diluida con 9 mL de suero fisiológico); si fueran necesarias, las siguientes serán «megadosis» de 0.1 mg/kg, es decir, 0.1 mL/kg en proporción 1:1000 (de la ampolla sin diluir). En caso de administrarse por vía endotraqueal, siempre se administrará la misma dosis, desde la primera, 0.1 mg/kg, es decir, 0.1 mL/kg de la solución 1:1000.

Prevención

El mejor tratamiento de los efectos adversos relacionados con las vacunaciones sigue siendo la prevención. Así, el médico responsable debe conocer las contraindicaciones y precauciones de las vacunas principales empleadas en la actualidad (Tabla 4), y previamente a la administración de cualquier dosis vacunal, debería realizar un anamnesis detallada sobre los posibles efectos adversos a dosis anteriores y otras cuestiones relacionadas que se exponen en la Tabla 5. Aunque las reacciones adversas pueden ser impredecibles, muchos serán evitables si se observan determinadas atenciones. El antecedente de anafilaxia a cualquiera de los componentes de un determinado preparado vacunal (antibióticos, conservantes, etcétera) contraindica su administración. Las reacciones no anafilácticas previas la permiten, aunque sea recomendable adoptar ciertas precauciones. Cualquier niño receptor de una vacuna parenteral debería permanecer bajo observación durante un lapso de tiempo, difícil de determinar con exactitud. Algunos expertos lo fijan en 15-20 minutos, dada la excepcionalidad de reacciones graves de aparición más tardía.

Tabla 4. Contraindicaciones y precauciones a considerar con las principales vacunas

Vacuna	Contraindicación	Precaución
VPO	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafiláctica a la vacuna o a cualquiera de sus componentes • Inmunodeficiencia de cualquier origen; HIV: <ul style="list-style-type: none"> — <i>En receptores</i> — <i>En contactos familiares</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad aguda moderada o grave • Embarazo
VPI	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafiláctica a la vacuna o a cualquiera de sus componentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad aguda moderada o grave • Embarazo
DTPe / DTPa	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafiláctica a la vacuna o a cualquiera de sus componentes • Encefalopatía en los 7 días previos a dosis de DTP/DTaP 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad aguda moderada o grave • Desorden neurológico, inestable, no diagnosticado • Una de las siguientes condiciones dentro del tiempo especificado después de una dosis previa de DTPe / DTPa: <ul style="list-style-type: none"> — <i>Fiebre de $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$ (105°F) no explicada primeras 48 horas</i> — <i>Hipotonía-hiporespuesta en primeras 48 horas</i> — <i>Llanto persistente, inconsolable que dure ≥ 3 horas, pero menos de 48 hs</i> — <i>Convulsión en primeras 72 horas</i> — <i>Síndrome de Guillain-Barré primeras 6 semanas</i>
TRIPLE VÍRICA (SRP)	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafiláctica a la vacuna o a cualquiera de sus componentes • Inmunodeficiencia • Embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad aguda moderada o grave • Reciente administración de hemoderivados • Trombocitopenia
VARICELA	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafiláctica a la vacuna o a cualquiera de sus componentes • Inmunodeficiencia • Embarazo 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Enfermedad aguda moderada o grave 2) Reciente administración de hemoderivados
VHB, VHA, MenC, PNC-7V, Hib	Reacción anafiláctica a la vacuna o a cualquiera de sus componentes	Enfermedad aguda moderada o grave

Tabla 5. Cuestionario prevacunacional para niños y adolescentes

1. ¿Se encuentra enfermo el niño en el día de hoy?
2. ¿Es alérgico a algún medicamento o antibiótico?
3. ¿Es alérgico a alguna vacuna?
4. ¿Es alérgico a algún alimento? ¿Es alérgico al huevo, a la gelatina?
5. ¿Ha tenido alguna reacción a alguna vacuna previamente?
6. ¿Ha presentado convulsiones en alguna ocasión, padece alguna enfermedad neurológica?
7. ¿Padece alguna enfermedad que le afecte el sistema inmunitario, como cáncer, leucemia, SIDA, inmunodeficiencias congénitas, tratamiento con corticoides (cortisona, prednisona, u otros) o inmunosupresores?
8. ¿Presenta alguna enfermedad que le produzca alteraciones en la coagulación o trombocitopenia?
9. ¿Ha recibido transfusiones de sangre o plasma, o ha recibido un medicamento llamado «gammaglobulina endovenosa» durante el último año?
10. ¿Ha recibido alguna vacuna durante las últimas 4 semanas?
11. ¿Convive con alguna persona inmunodeprimida o afecta de enfermedad crónica?
12. En el caso de que se trate de una adolescente de sexo femenino, ¿existe la posibilidad de que esté embarazada actualmente o pueda quedar en el próximo mes?

Otras reacciones sistémicas agudas

Existen otras reacciones secundarias a las vacunaciones que, aunque sean de entidad clínica menor, pueden provocar gran alarma en el entorno familiar y precisar asistencia sanitaria urgente. En la **Tabla 6** se recuerdan las más habituales, las vacunas que las provocan y su incidencia.

Tabla 6. Otras reacciones sistémicas agudas vacunales

Reacción	Vacunas	Incidencia (por cada 1000 vacunaciones)
Fiebre > 40°C	DTPe	0,61 - 4,4
	DTPa	0,06 - 2,6
	DT	0,06
	Td	0,02
	Triple vírica	0,05
Llanto inconsolable (> 3horas)	DTPe	8,5 - 33
	DTPa	0,7 - 0,9
	DT	0,06
	Triple vírica	0,02
	Hib	0,07
	VPI	0,004

Tabla 6 (continuación)

Reacción	Vacunas	Incidencia (por cada 1000 vacunaciones)
Síndrome de hipotonía-hiporreactividad	DTPe	0,03 - 0,9
	DTPa	0 - 0,26
	DT	0,04
	Td	0,014
	VHB	0,014
	VPI	0,007
	Triple vírica	0,002
Fallo multiorgánico	Fiebre amarilla	0,0025
Apneas en prematuros (1.ª dosis)	DTPe	5-30/100
	DTPa	< 10/100
Convulsiones febriles	DTPe	2,0 - 6,0
	DTPa	0,7 - 2,0
	Triple vírica	0,3

Síglas: DTPe: difteria-tétanos-pertussis células enteras; DTPa: difteria-tétanos-pertussis acelular; DT: difteria-tétanos tipo infantil; Td: tétanos-difteria tipo adulto; Hib: Haemophilus influenzae tipo b; VHB: hepatitis B; VPO: vacuna polio oral; VPI: polio intramuscular; MenC: meningococo C. Men A+C: meningococo A y C; PNC: neumococo.

A nivel neurológico destacan las convulsiones febriles, sobre todo asociadas a la triple vírica y a la DTPe, cada vez menos frecuentes con los preparados inmunizantes actuales, constituidos por antígenos muy purificados. Alteración del nivel de conciencia, en ocasiones debido a encefalitis (por ejemplo: triple vírica, fiebre amarilla) o meningitis aséptica; **síndrome de hipotonía-hiporrespuesta** («shock-like»), que es la aparición brusca de palidez, pérdida o disminución del tono muscular que aparece en las primeras 24-48 horas después de la vacunación, pudiendo durar de minutos a horas, que se describe en un 0,2-0,6% de las ocasiones en las que se vacuna con DTPe, siendo prácticamente inexistentes con la DTPa.

Merece destacarse la asociación temporal entre vacunación con DTP y un incremento transitorio de episodios de apnea en lactantes pretérmino de muy bajo peso. Se observa sobre todo en niños que requieren o precisaron ventilación asistida, en los que puede estar indicada una monitorización cardiorrespiratoria durante 24-48 horas. Es significativamente menor en los vacunados con DTPa respecto a los receptores de DTPe y no representa una contraindicación vacunal a la edad cronológica habitual.

No se acepta una relación de causalidad entre vacunaciones y muerte súbita.

La vacuna triple vírica se ha asociado a casos de fallecimiento de niños afectos de inmunodeficiencias graves, sobre todo cuando se administraron en estado de inmunodepresión franca.

Debido a errores en el almacenamiento, manipulación o aplicación inadecuada de las vacunas, puede inyectarse un producto contaminado, habiéndose descrito casos de sepsis y síndrome de shock tóxico.

Bibliografía

- ANDREWS NJ. «Statistical assesment of the association between vaccination and rare adverse events post-licensure». *Vaccine* 2002; 20: S49-S53.
- BOHLKE K, DAVIS RL, MARCY SM, BRAUN MM, DE STEFANO F, BLACK S, MULLOOLY JP, et al. «Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents». *Pediatrics* 2003; 112: 815-820
- BURGIO GR, MARSEGLIA GL. «Primun non cere in vaccinology». *Vaccine* 2002; 20: S55-S67.
- CALVO MACÍAS C. «Aspectos generales de las emergencias pediátricas». En: CALVO C, IBARRA I, PÉREZ JL, TOVARUELA A. *Emergencias Pediátricas*. Madrid. Ergón 1999. Págs. 5-12.
- CARRILLO ALVAREZ A, DELGADO DOMÍNGUEZ MA, LÓPEZ-HERCE CID J. «Reanimación cardiopulmonar avanzada en pediatría». En: Grupo Español de RCP Pediátrica. *Parada cardiorrespiratoria. RCP básica y avanzada pediátrica y neonatal. Manual de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada Pediátrica y Neonatal*. Madrid. Publimed 2001, pp. 65-102.
- Centers for Disease Control and Prevention, Recommendations of Advisory Committee on Immunizations practice Vaccine side effects. «Adverse reactions, contraindications and precautions». *MMWR* 2002; 51 RR-2: 1-35.
- Grupo Español de RCP Pediátrica. «Parada cardiorrespiratoria. RCP básica y avanzada pediátrica y neonatal». En: CALVO C, IBARRA I, PÉREZ JL, TOVARUELA A. *Emergencias Pediátricas*. Madrid. Ergón 1999, pp. 15-39.
- PÉREZ NAVERO JL, JARABA CABALLERO S. «Anafilaxia. Shock anafiláctico». En: CASADO J, SERRANO A. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. Madrid. Ergón 2000, pp. 103-109.
- World Health Organization. *Immunization Safety Surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigation adverse events following immunization*. www.who.org.ph
- YUNINGER JW. «Anaphylaxis». *Curr Probl Pediatr* 1999; 3: 130-146.

Recursos en Internet

- <http://www.aev.es/aev/html/biblio/temaMes/temaAbr012003.htm>
- http://www.who.int/vaccine_safety/en/
- <http://www.aev.es/aev/html/necesita/vacContr.htm>
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00046738.htm>
- http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/pdf/part1-cdn_immuniz_guide-2002-6.pdf
- <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/112/4/815>
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Display&dopt=pubmed_pubmed&from_uid=14523172

Preguntas

¿Qué diferencias principales existen entre la anafilaxia y la reacción anafilactoide?

La **anafilaxia** secundaria a vacunas es una reacción muy rara (0,11-0,31 casos por cada 100.000 dosis) pero potencialmente fatal. Se debe a una activación de basófilos y mastocitos, a través de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata tipo I, por reacción entre un antígeno y un anticuerpo de tipo IgE. La activación de estas células libera una serie de mediadores que pueden tener como diana al sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo, cutáneo-mucoso, dando lugar a manifestaciones clínicas de intensidad variable, de leves a graves. Las manifestaciones cutáneo-mucosas y de vías respiratorias superiores son las más frecuentes. Los casos fatales son excepcionales.

Las **reacciones anafilactoides** imitan las características de la anafilaxia pero la activación del mastocito/basófilo no es IgE-dependiente; aun así son también potencialmente fatales, con posibilidad de fallecimiento por asfixia o colapso cardiovascular, siendo el tratamiento igual que el de la anafilaxia.

Así pues, ambas, aunque excepcionales, son la única situación en la que estaría realmente contraindicada la vacunación por razones de alergia.

En ocasiones, asistimos a una reacción vasovagal tras la administración de una vacuna. ¿En que se diferencia básicamente de una reacción anafiláctica?

En la reacción vasovagal / lipotimia suele aparecer bradicardia e hipotensión transitoria, aconteciendo habitualmente en los primeros 2-3 minutos tras la vacunación. En la anafilaxia, las manifestaciones cardiovasculares consisten en taquicardia inicial e hipotensión mantenida, apareciendo normalmente dentro de los primeros 15 minutos.

¿Cuál es la droga principal en el manejo de la anafilaxia?

Sin lugar a dudas la adrenalina, sin olvidarnos de la oxigenoterapia y de los líquidos, que deben instaurarse a la par. Recalcar que la vía subcutánea debe evitarse en casos de anafilaxia por ser la absorción más variable y tardía, siendo preferible la vía intravenosa cuando existe afectación hemodinámica, o intramuscular, intraósea o intratraqueal (si intubación) si existen problemas para la canalización de vía venosa. Se puede repetir hasta 2-3 veces en ausencia de mejoría clínica cada 5-15 minutos, pudiendo continuarse si no se logra la estabilidad hemodinámica una perfusión continua de adrenalina (0,1-1 mcg/kg/minuto). Si persiste la hipotensión, se asociará dopamina (5-20 mcg/kg/minuto) o noradrenalina (0,1-1 mcg/kg/minuto).

¿En qué consiste la reacción post-vacunal conocida como *síndrome de hipotonia-hiporrespuesta*?

También llamado «shock-like», es la aparición brusca de palidez, pérdida o disminución del tono muscular que aparece en las primeras 24-48 horas después de la

vacunación, pudiendo durar de minutos a horas, que se describe en un 0.2-0.6% de las ocasiones en las que se vacuna con DTPe, siendo prácticamente inexistentes con la vacuna DTPa. La aparición de esta reacción con la DTPe, no contraindica la administración de la vacuna DTPa, que a partir de entonces será la vacuna obligada en estos niños en su calendario vacunal.

Excipientes potencialmente alergénicos utilizados en vacunas: proteínas de huevo, antibióticos, timerosal, latex

David Moreno Pérez
Francisco Jesús García Martín

Los excipientes contenidos en algunas vacunas pueden ocasionar reacciones alérgicas en personas predispuestas. En algunos casos, aunque los síntomas aparecen poco después de la vacunación, es imposible diferenciar si la reacción se debe a la vacuna o a un alérgeno ambiental. Para que la reacción ocurra se requiere una sensibilización previa a alguno de los constituyentes del preparado vacunal, que pueden ser de cuatro tipos:

1. Reacciones alérgicas a los antígenos del huevo

Clásicamente, la administración de la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) ha estado contraindicada en niños con alergia al huevo. Las vacunas actuales contra el sarampión y la parotiditis, y por extensión la vacuna triple vírica, se producen en cultivos de tejidos de fibroblastos de embrión de pollo y contienen cantidades despreciables (nanogramos) de proteínas que puedan presentar reacción cruzada con la proteína del huevo. Algunos estudios recientes indican que los niños con alergia al huevo, incluidos los que tienen una hipersensibilidad severa, corren bajo riesgo de sufrir reacciones anafilácticas a estas vacunas, solas o en combinación. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad tras la administración de la vacuna triple vírica parecen secundarias a otros componentes, como la neomicina y fundamentalmente la gelatina. Así pues, en los niños con alergia al huevo se puede administrar la vacuna triple vírica, la vacuna contra el sarampión o contra la parotiditis, no precisando medidas de precaución específicas. Tan sólo se recomienda vacunar en el hospital cuando existen antecedentes de reacción alérgica con manifestaciones cardiorrespiratorias y/o coexistencia de hiperreactividad bronquial / asma. No es necesario realizar pruebas cutáneas previas; las reacciones cutáneas con vacuna diluida no predicen una reacción alérgica a la vacunación. Otra opción sería la administración

de la vacuna triple vírica Triviraten® (Berna), sin derivado de huevo, pero con menor poder inmunizante (Tabla 1).

Por el contrario, la presencia de proteínas derivadas del huevo es de mayor cantidad en las vacunas que se obtienen de huevos embrionados, como las vacunas antigripales, algunas vacunas contra hepatitis A (Epaxal®; Berna), la vacuna contra la encefalitis centroeuropea y la vacuna contra la fiebre amarilla (Stamaril®; Aventis Pasteur MSD) (Tabla 1). La situación más frecuente en la práctica clínica es la vacunación antigripal; los preparados actuales contienen proteínas del huevo (Tabla 1) y en raras ocasiones pueden inducir reacciones alérgicas inmediatas, entre ellas la anafilaxia. De todos modos, los niños con reacciones graves al huevo no deberían recibir esta vacuna en vista del riesgo de reacción, la necesidad probable de una vacunación anual y la disponibilidad de quimioprofilaxis en aquellos pacientes en los que esté indicado. Las manifestaciones menos severas o localizadas de alergia al huevo o a las plumas no contraindica la vacunación antigripal y no hace necesaria la realización de pruebas cutáneas.

2. Sensibilidad al mercurio en algunos receptores de inmunoglobulinas o de algunas vacunas que contienen mercurio

El tiomersal (o timerosal) es un conservante mercurial empleado como aditivo en vacunas desde hace 70 años debido a su eficacia en la prevención de contaminación con bacterias y hongos, sobre todo en frascos abiertos para multidosis. Contiene casi un 50% de mercurio en su composición, que es metabolizado a derivados orgánicos que a dosis elevadas pueden producir neuro y nefrotoxicidad. Está incluido en algunas presentaciones de vacunas DTPe, DT, Td, T, gripe, hepatitis A, hepatitis B, antineumocócica polisacárida (Tabla 1). La posibilidad de reacción alérgica a tiomersal está relacionada con reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo cutáneo (tipo IV), lo que no invalida la administración de vacunas que lo contengan. De todos modos, la mayoría de estos preparados vacunales se están reformulando para excluirlo de su composición, como por ejemplo la hepatitis B.

3. Reacciones alérgicas inducidas por antibióticos

Ninguna vacuna recomendada actualmente contiene penicilina o sus derivados. Hoy en día, prácticamente el único antibiótico que puede dar problemas alérgicos es la neomicina, presente en pequeñas cantidades en las actuales vacunas triple vírica, varicela, VPI, antirrábica, hepatitis A+B, y algunas hepatitis A (Tabla 1). Si una persona tiene antecedentes de reacciones anafilácticas a la neomicina, situación extremadamente rara, no deben administrárseles vacunas que contengan ese antibiótico. Sin embargo, las reacciones cutáneas de contacto a la neomicina (tipo IV), situación más frecuente que la anterior, no constituyen una contraindicación a la vacunación de estos sujetos con vacunas que lleven neomicina en su composición.

	Trome- tanol	Fenoxie- tanol	Formal- dehído	Aluminio	Tiomersal	Huevo	Gelatina	Neomi- cina	Estrepto- micina
POLIO ORAL									
POLIO SABIN ORAL (GSK)								X	
POLIO PARENTERAL (VPI)									
VACUNA POLIOMIELITICA BERNA (BERNA BIOTECH ESPAÑA)		X	X					X	X
DTPe									
ANATOXAL DITEPER (BERNA BIOTECH ESPAÑA)									
DTP MERIEUX (AP MSD)				X	X				
DTPa									
INFANRIX (GSK)		X	X	X					
TETANOS MONOVALENTE									
ANATOXAL TE (BERNA BIOTECH ESPAÑA)				X	X				
TOXOIDE TETANICO (LETI)				X	X				
DT (TIPO INFANTIL)									
ANATOXAL DT _e (BERNA BIOTECH ESPAÑA)				X	X				
Td (TIPO ADULTO)									
ANATOXAL TEDI (BERNA BIOTECH ESPAÑA)			X	X	X				
DIFTAVAX (AP MSD)				X	X				
DITANRIX ADULTO (GSK)			X	X					
dTpa									
BOOSTRIX (GSK)		X	X	X					
H. INFLUENZAE b									
HIBTTITER (WYETH FARMA)									
HIBERIX (GSK)									
ACT-HIB (AP MSD)	X								
DTPe-HIB									
TETRACT-HIB (AP MSD)	X			X	X				
DTPa-Hib									
INFANRIX-Hib (GSK)		X	X	X					
DTPe-VHB									
TRITANRIX- HepB (GSK)		X		X	X				
DTPa-VHB									
INFANRIX-HEP B (GSK)		X	X	X					

Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica

	Trome- tanol	Fenoxie- tanol	Formal- dehido	Aluminio	Tiomersal	Huevo	Gelatina	Neomi- cina	Estrepto- micina
DTPA-VPI-Hib									
INFANRIX-IPV+Hib (GSK)		X	X	X					
PENTAVAC (AP MSD)	X	X	X	X					
DTPA-VPI-HIB-VHB									
INFANRIX HEXA (GSK)		X		X					
HEXAVAC (AP MSD)	X			X					
MENINGOCOCO A+C									
ANTIMENINGOCOCICA A+C (AP MSD)									
MENCEVAX AC (GSK)									
MENINGOCOCO C CONJUGADA									
MENINGITEC (WYETH FARMA)				X					
MENJUGATE (ESTEVE)				X					
MENINVACT (AP MSD)				X					
NEISVAC (BAXTER)				X					
HEPATITIS B									
HBVAXPRO (AP MSD)				X					
ENGERIX B (GSK)				X					
RECOMBIVAX HB (AP MSD)				X	X				
SARAMPIÓN - PAROTIDITIS-TRIPLE VÍRICA									
RIMEVAX (GSK)						X		X	
AMUNOVAX (AP MSD)						X		X	
VAC ANTIPAROTIDITIS (AP MSD)						X		X	
TRIVIRATEN (BERNA BIOTECH ESPAÑA)									
VACUNA TRIPLE MSD (AP MSD)						X	X	X	
PRIORIX (GSK)						X		X	
NEUMOCOCO 23 VALENTE POLISACÁRIDA									
PNU-INMUNE (WYETH FARMA)					X				
PNEUMO 23 (AP MSD)									
NEUMOCOCO 7-VALENTE CONJUGADA									
PREVENAR (WYETH FARMA)				X					
VARICELA									
VARILRIX (GSK)								X	

	Trome- tanol	Fenoxie- tanol	Formal- dehído	Aluminio	Tiomersal	Huevo	Gelatina	Neomi- cina	Estrepto- micina
HEPATITIS A									
HAVRIX (GSK)		X	X	X				X	
VAQTA (AP MSD)			X	X				X	
AVAXIM (AP MSD)		X	X	X				X	
EPAXAL (BERNA BIOTECH ESPAÑA)			X		X	X			
HEPATITIS A + HEPATITIS B									
TWINRIX (GSK)		X	X	X				X	
GRIPE									
CHIROFLU (ESTEVE)			X		X	X		X	
CHIROMAS (ESTEVE)			X		X	X		X	
EVAGRIP (CELLTECH PHARMA)					X	X		X	
FLUARIX (GSK)			X		X	X			X
GRIPAVAC (AP MSD)			X		X	X			
IMUVAC (SOLVAY PHARMA)			X		X	X		X	X
MUTAGRIP (AVENTIS PHARMA)			X		X	X		X	
PRODIGRIP (AP MSD)			X		X	X		X	
VAC ANTIGRIP FRAC LETI (LETT)			X			X		X	X
VAC ANTIGRIPAL PASTEUR (AP MSD)			X			X		X	
VITAGRIFE (BERNA BIOTECH ESPAÑA)						X			X
VACUNA BCG (PHARMACIA SPAIN)									
FIEBRE AMARILLA: STAMARIL (AP MSD)									
VACUNA ANTIRRABICA (AP MSD)									
TIFOIDEA ORAL									
VIVOTIF (BERNA BIOTECH ESPAÑA)							X		
TIFOIDEAPARENTERAL									
TYPHIM VI (AP MSD)									

4. Hipersensibilidad a otros componentes de las vacunas, incluido el agente infeccioso

Se han observado reacciones anafilácticas en personas que han recibido DTP, DTPa, DT, dT o toxoide tetánico. La creación de la vacuna pertussis acelular, incluida en la DTPa, ha disminuido significativamente la reactogenicidad de la formu-

lación DTP de células enteras, pero no elimina el riesgo del todo. En algunos pacientes se han identificado anticuerpos específicos del tipo IgE contra el tétanos y la difteria. Aun cuando es muy difícil atribuir una sensibilidad específica a los componentes de la vacuna, una reacción alérgica inmediata, grave o anafiláctica a una de estas vacunas es una contraindicación para su inmunización posterior. Sin embargo una reacción urticariforme transitoria no es una contraindicación para nuevas dosis.

La vacuna contra la encefalitis japonesa puede originar una urticaria generalizada, angioedema, dificultad respiratoria e hipotensión a los pocos minutos de su administración y hasta dos semanas después. La patogenia no es bien conocida. Se debe observar a estos pacientes al menos 30 minutos tras su empleo, y se les debe advertir de la posibilidad de la reacción tardía.

Las reacciones de hipersensibilidad importantes que aparecen como resultado de la administración de las vacunas antineumocócica, anti-Hib, antihepatitis B, antihepatitis A o antipoliomielíticas son raras.

Ciertas vacunas contienen gelatina como estabilizador, como alguna triple vírica y la tifoidea oral (Tabla 1). Las personas con antecedentes de alergia alimentaria a gelatina muy rara vez desarrollan anafilaxia tras recibir esas vacunas, pero al no existir ninguna experiencia comunicada en este aspecto, se debe considerar la realización de una prueba cutánea en antes de su administración.

En personas alérgicas al látex se debe tener precaución con los guantes y las jeringas que lo contienen, aunque las reacciones alérgicas (incluida la anafilaxia) por este motivo son raras.

Conceptos erróneos sobre las contraindicaciones de las vacunas.

Se deben tener claras las circunstancias de riesgo elevado de aparición de efectos adversos leves o graves por la vacunación. Del mismo modo, no se deben perder oportunidades vacunales por creer de forma equivocada que algunas circunstancias constituyen una contraindicación para la inmunización, como:

- Historia inespecífica de alergia, personal o familiar.
- Procesos atópicos respiratorios o cutáneos, salvo de hipersensibilidad documentada a alguno de los componentes de las vacunas. Sin embargo su administración no debe realizarse durante los brotes agudos.
- Existencia de tratamiento desensibilizante parenteral concomitante.
- Historia de alergia al pollo o plumas de pollo.
- Reacciones de hipersensibilidad retardada (dermatitis de contacto), ocasionadas por la aplicación tópica de neomicina o tiomersal.
- Alergia a la penicilina o a cualquier otro antibiótico, excepto en aquellas circunstancias en las que exista reacciones anafilácticas previas a neomicina o estreptomina.

- Tratamientos con corticoides inhalados.
- Intolerancia a la lactosa; intolerancia a las proteínas de la leche de vaca.
- Reacción a una dosis anterior de DTPe o DTPa que sólo provocó dolor, rubor o tumefacción en la vecindad inmediata del sitio de vacunación o una temperatura inferior a 40,5 °C.
- Fase de convalecencia de una enfermedad.
- Enfermedad aguda leve con fiebre de bajo grado o una enfermedad diarreica leve en un niño sano en otros aspectos.

Bibliografía

- Comité de Enfermedades Infecciosas de la AAP. «Seguridad y contraindicaciones de las vacunas». En: Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 25.ª edición (ed. española). Ed: Panamericana. 2001; p. 28-37.
- GEORGITIS JW, FASANO MB. «Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events». *Current Allergy Reports* 2001; 1: 11-17.
- HALSEY NA. «The science of evaluation of adverse associated with vaccination». *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 205-214.
- ZENT O, ARRAS-REITER C, BROEKER M, HENNING R. «Immediate allergic reactions after vaccinations - a post-marketing surveillance review». *Eur J Pediatr* 2002; 161: 21-25.
- GRÜBER C, NILSSON L, BJÖRKSTEN B. «Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions?». *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 296-311.
- PATJA A, MÄKINEN-KILJUNEN S, DAVIDKIN I, PAUNIO M, PELTOLA H. «Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination». *Pediatrics* 2001; 107:1-7.
- KHAKOO GA, LACK G. «Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs». *BMJ* 2000; 320: 929-932.
- JAMES JM, ZEIGER RS, LESTER MR, FASANO MB, GERN JE, MANSFIELD LE, et al. «Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy». *J Pediatr* 1998; 133: 624-628.
- ZIMMERMAN RK. «The 2002 recommended childhood immunization schedule and progress toward elimination of thimerosal». *American Family Physician* 2002; 65:127-128.
- SEGURA BEDMAR M, CATALÁ PIZARRO RM, HUERTA RIVAS C. «Evaluación de la seguridad de las vacunas por su contenido en timerosal». *Pharm Care Esp* 2000; 2: 432-439.
- Centers for Disease Control and Prevention: «Thimerosal in vaccines. An interim report to clinicians. American Academy of Pediatrics». Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1999; 104:570-574.

Preguntas

Ante un niño con alergia al huevo, ¿se puede administrar la vacuna triple vírica?

En los niños con alergia al huevo se puede administrar la vacuna triple vírica, la vacuna contra el sarampión o contra la parotiditis, no precisando medidas de precaución específicas. Tan sólo se recomienda vacunar en el hospital cuando existen antecedentes de reacción alérgica con manifestaciones cardiorrespiratorias y/o

coexistencia de hiperreactividad bronquial / asma. Otra opción sería la administración de la vacuna triple vírica Triviraten® (Berna), sin derivado de huevo, pero con menor poder inmunizante.

Ante una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna triple vírica, ¿qué debe investigarse?

En especial se debe indagar la posibilidad de alergia a la gelatina o a la neomicina

Ante una reacción anafiláctica tras la administración conjunta de las vacunas DTPe-Hib, VPO, Men C ¿qué debe investigarse?

Además de revisar la historia de alergias previas del niño que muy posiblemente dada la edad de vacunación sea nula debemos considerar que todas tienen en común excipientes como el aluminio y timerosal. También debemos tener en cuenta la posibilidad de alergia para el ibuprofeno o el paracetamol que se acostumbra a administrar como profilaxis de la posible reacción febril post-inmunización.

¿Qué fármacos son imprescindibles para tratar un anafilaxia a vacuna?

La adrenalina, el bicarbonato 1M y la atropina. Otros medicamentos como corticoides y antihistamínicos no tienen efecto inmediato para paliar el proceso y sólo se justifica su uso para prevenir síntomas tardíos o recaídas.

PARTE 7

Inmunoterapia pasiva



Inmunoterapia pasiva

Francisco García Martín
Gumersindo Fontán Casariego

Preparados y características

La inmunización pasiva artificial se logra administrando suero inmunorreactivo preformado o células inmunocompetentes. En el primero de estos supuestos, los anticuerpos se administran en forma de suero completo o tras fraccionamiento (gammaglobulina o inmunoglobulina), pudiendo obtenerse de humanos o de otras especies animales. Las preparaciones pueden ser polivalentes o estándar (llamadas también inespecíficas, aunque esta denominación no es del todo correcta ya que todas las moléculas de anticuerpo tienen especificidad hacia un antígeno) o hiperinmunes, también incorrectamente llamadas específicas. Para obtener los preparados hiperinmunes se escogen donantes con títulos altos de anticuerpos contra un microorganismo determinado, bien por infección natural, bien por vacunación previa. Los antisueros de origen animal utilizados en el hombre son de este último tipo.

Mediante la inmunización artificial pasiva se intenta suministrar al receptor una inmunidad protectora mediada por anticuerpos contra ciertas enfermedades infecciosas. Se utiliza también para neutralizar toxinas o venenos, o para modificar el curso de una infección ya establecida. En los últimos años, desde que se dispone de inmunoglobulina de uso intravenoso (IGIV) y basándose en que a dosis altas tiene propiedades inmunorreguladoras, la IGIV se utiliza como terapéutica de algunas enfermedades autoinmunes o inflamatorias.

Al contrario que con la inmunización artificial activa lograda con la vacunación, el estado inmune logrado mediante la administración pasiva de anticuerpos es transitorio, dependiendo su duración de la vida media de la IgG, que en circunstancias fisiológicas es de 17 a 24 días. La vida media también depende del estado catabólico del receptor. Así, tras el trasplante de médula ósea la vida media de la IgG puede ser de tan sólo 48 horas. La inmunoglobulina no produce memoria inmunológica, por lo que a medida que se cataboliza, el huésped vuelve a su estado inmunitario previo. Cuando se utilizan inmunoglobulinas o antisueros de origen animal el receptor pro-

duce una respuesta inmune contra estas proteínas extrañas, lo que origina el aclaramiento rápido de los anticuerpos de origen animal, así como un riesgo de enfermedades alérgicas o por depósito de complejos inmunes (enfermedad del suero). Así, para obtener un efecto protector similar al producido por la inmunoglobulina humana es necesario utilizar cantidades mayores del producto de origen animal. Por todo ello debe de utilizarse siempre que sea posible inmunoglobulinas de origen humano.

El contenido de la inmunoglobulina humana es prácticamente sólo de la clase IgG, con cantidades mínimas de IgA y está prácticamente exenta de IgM. Refleja la experiencia infecciosa y de vacunaciones del grupo de donantes. Estos anticuerpos pueden dar una protección inmediata en individuos con deficiente formación de anticuerpos. En aquellos que pueden formarlos normalmente pueden ser útiles para prevenir el desarrollo de una infección antes de que generen anticuerpos tras la vacunación, lo que requiere un mínimo de 7 a 10 días. También es efectiva para prevenir ciertas infecciones para las que no existe una inmunización activa artificial. Otras veces se usa la inmunización activa conjuntamente con la pasiva, como es en el caso de la vacunación contra el virus de la hepatitis B en los recién nacidos de madres portadoras del HBsAg. En otras ocasiones la inmunidad lograda con anticuerpos pasivos puede disminuir la respuesta de anticuerpos vacunales, especialmente cuando las vacunas son de virus vivos atenuados, ya que los anticuerpos pueden interferir con su replicación. Como regla general se considera que no se debe vacunar hasta que no hayan transcurrido al menos tres meses tras la administración de inmunoglobulinas. Datos recientes indican que especialmente tras el tratamiento con dosis altas de IGIV, la respuesta de anticuerpos tras la vacunación de la rubéola y del sarampión puede inhibirse durante más de 3 meses, e incluso durante un año, debiendo de ajustarse el tiempo de vacunación a la dosis de IGIV administrada.

Procedimientos de obtención de las inmunoglobulinas

El procedimiento de obtención de la inmunoglobulina humana se desarrolló durante la segunda guerra mundial debido a la necesidad de hemoderivados originada por la medicina de campaña. A partir de una mezcla de plasmas de donantes la inmunoglobulina se fraccionaba por medio de alcohol en frío. Esta inmunoglobulina se utilizó en principio para prevenir la poliomielitis y la hepatitis A. En 1952, Bruton la empleó como tratamiento sustitutivo en el primer paciente diagnosticado de agammaglobulinemia. La inmunoglobulina obtenida por el fraccionamiento de Cohn-Oncley tiende a agregarse por su fragmento Fc, y si estos agregados se inyectan en vena activan al complemento sérico dando lugar a reacciones anafilactoides. La vía de administración es la intramuscular profunda. La inmunoglobulina de uso intramuscular (IGIM) es de difícil dosificación. El máximo paso de anticuerpos al torrente sanguíneo no se produce hasta pasados 2-3 días de su administración. Un 20%-30% se destruye en el músculo por proteólisis. No se deben de sobrepasar los 25 mL totales en una sola administración, siendo 5 mL el volumen máximo a inyectar en un mismo lugar, ya que

con cantidades mayores la proteólisis aumenta. Además su inyección es muy dolorosa. Recientemente se han conseguido buenos resultados clínicos en el tratamiento de ciertas inmunodeficiencias primarias con la IGIM inyectada por vía intramuscular. Su uso todavía no está autorizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Los primeros intentos para conseguir una IGIV consistieron en eliminar el fragmento Fc (**Figura 1**), aquel por el que se agrega, conservando el fragmento Fab por el que se une al antígeno. La exclusión del fragmento Fc altera la vida media de la molécula de IgG que pasa a medirse en horas y además elimina propiedades biológicas fundamentales, como es la capacidad de opsonizar y la de activar al complemento. Posteriormente se consiguieron IGIV alterando el fragmento Fc, lo cual permite que estas IGIV no se agreguen y que su vida media se acerque a la de la IgG nativa, pero las propiedades biológicas anteriormente citadas están muy disminuidas. Las IGIV que utilizamos actualmente son moléculas completas no modificadas desprovistas de agregados durante su fabricación y con excipientes que estabilizan el

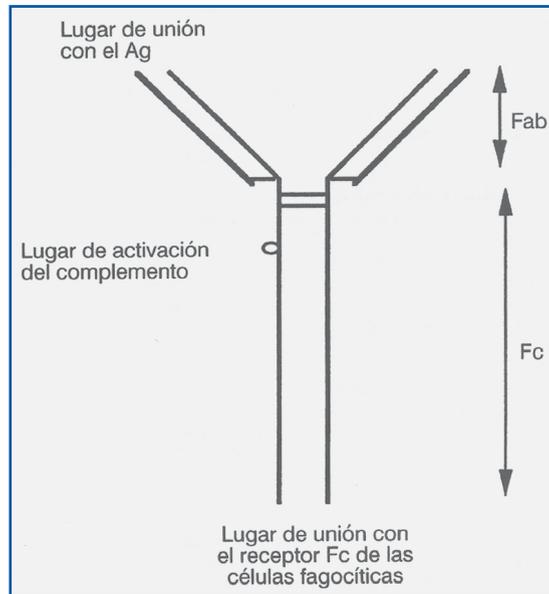


Figura 1. Representación esquemática de la IgG. Tras el tratamiento con enzimas (pepsina o papaína), la IgG se rompe en fragmentos. En los fragmentos Fab, formados por la cadena ligera y parte de la cadena pesada, están los lugares de unión con el antígeno. En el fragmento Fc, formado únicamente por la cadena pesada, está el lugar de unión con el receptor de las células fagocíticas, necesario para la opsonización de los complejos inmunes, así como el lugar al que se une el componente C1q del complemento. Tras la unión de la IgG con el antígeno o la agregación de dos moléculas o más de IgG por el fragmento Fc, este lugar queda descubierto. Al unirse el C1q se inicia la activación del complemento por la vía clásica

producto, impidiendo la formación de nuevos agregados. Tienen propiedades biológicas idénticas a la IgG nativa.

Tanto la IGIV como la IGIM polivalentes se obtienen de mezclas de más de 1.000 plasmas de donantes diferentes, por lo general de 3.000 a 10.000. En las hiperinmunes el número de donantes es menor. Los donantes deben de ser sanos y tras la historia, examen clínico y analítico han de demostrar que están libres de enfermedades transmisibles por transfusión de sangre o hemoderivados. Deben, por tanto, carecer de anticuerpos anti-HIV, anti-VHC, así como del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Recientemente la normativa ha incorporado la exclusión de donantes con riesgo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Las inmunoglobulinas deben de contener al menos dos anticuerpos, uno antivírico y el otro antibacteriano, para los cuales exista un Patrón Internacional o una Preparación de Referencia. La IGIM debe estar a una concentración de 16,5% m/v y la concentración de los anticuerpos antes referidos debe ser al menos 10 veces superior a la concentración de la mezcla de plasma de partida. Pueden estar liofilizadas o en forma líquida y se les puede añadir, en este último caso, conservantes antimicrobianos que hayan demostrado su inocuidad.

La IGIV debe estar a una concentración de 5% m/v. La concentración de los anticuerpos patrón debe ser, como mínimo, tres veces superior a la de la mezcla inicial. Pueden estar liofilizadas o en forma líquida. Se les puede añadir estabilizadores, pero no conservantes antimicrobianos. La distribución de las subclases de IgG debe estar definida. Se recomienda que tengan la menor cantidad posible de IgA. La suma de monómeros y dímeros de IgG no debe ser inferior al 90% y los agregados y polímeros no superar el 3%. El consumo espontáneo de complemento debe ser mínimo (< 1 CH50/mg IgG). También están reguladas las cantidades de isoheماغlutininas y del activador de precalicreína, que deben de ser muy bajas. La normativa vigente exige también, como mínimo, una etapa de inactivación viral.

Variabilidad de las preparaciones

Las inmunoglobulinas son productos biológicos y, como tales, sujetos a variabilidad. El origen del plasma y los procesos de fraccionamiento y estabilización, en especial de las IGIV, difieren entre los diferentes preparados comerciales (Tabla 1). Tanto las IGIM como las IGIV varían en su contenido de anticuerpos, no sólo de un preparado comercial a otro, sino incluso de lote a lote. Un problema añadido a esta variabilidad es que para ciertos anticuerpos no existen técnicas de medición o patrones de referencia, por lo que los resultados de valoración de estos anticuerpos pueden diferir de laboratorio a laboratorio. Las diferencias en el contenido de ciertos anticuerpos, generalmente contra microorganismos poco frecuentes, pueden variar hasta $\times 7$ de uno a otro lote. Estas variaciones se atribuyen a diferencias en la edad y procedencia geográfica de los donantes. Por otra parte, los niveles de ciertos anticuerpos pueden no ser in-

formativos en cuanto a protección, pues con frecuencia se mide su cantidad por procedimientos inmunoquímicos, pero no su función por métodos biológicos y no siempre el título de un anticuerpo se correlaciona con su actividad. Como es lógico, la actividad de una inmunoglobulina depende de los anticuerpos que la componen, por lo que es inútil prevenir o tratar una infección con una inmunoglobulina que carece o tiene muy escasos anticuerpos neutralizantes contra ella. De aquí, probablemente, la falta de éxito en la prevención de ciertas enfermedades o en su tratamiento, así como los resultados discordantes de ciertos ensayos clínicos que utilizan productos comerciales diferentes o incluso distintos lotes de una misma inmunoglobulina.

Tabla 1. Preparaciones de IGIV polivalentes

Nombre comercial (Laboratorio) Otras características	Proceso de fabricación	Diluyente y estabilizantes	Contenido en IgA (mg/mL)
Endobulin (Baxter) Liofilizada Carece de IgG3	PEG ¹ Cromatografía de intercambio iónico Hidrolasas inmovilizadas	Glucosa Cl Na PEG ¹	0,038 + 0,01
Flebogamma IV (Grifols) Solución al 5%	Pasteurización PEG ¹ DEAE-Sephadex	Sorbitol	0,009 + 0,002
Gammagard S/D (Baxter) Liofilizada	Solvente-detergente PEG Cromatografía de intercambio iónico DEAE-Sephadex	Glucosa Glicina ClNa Albúmina PEG	< 0,008

¹ Polietilenglicol.

Efectos reguladores

La utilización de la IGIV en procesos no infecciosos se basa en sus propiedades inmunorreguladoras, mal conocidas todavía. Así, la IGIV a dosis altas parece bloquear el sistema mononuclear fagocítico impidiendo el aclaramiento de complejos inmunes. Este hecho explicaría el aumento de la vida media de las plaquetas en la púrpura trombopénica inmune (PTI). También parece disminuir la producción de anticuerpos, así como aumentar la producción de algunas citocinas, disminuyendo o inactivando a otras. Las IGIV ligan fragmentos funcionales derivados de la activación del complemento y por los anticuerpos antiidiotípicos que poseen podrían regular la formación de anticuerpos o restituir redes idiotípicas alteradas. Recientemente se ha descrito que la IGIV a dosis altas aumenta el catabolismo de la IgG endógena al bloquear su receptor de transporte.

Por todo ello, es política frecuente de los Ministerios de Sanidad y Agencias del Medicamento el autorizar para una indicación determinada únicamente aquellos preparados comerciales que hayan demostrado su utilidad en ensayos clínicos controlados, bien en esa enfermedad o en otra considerada como afín.

Reacciones adversas

Los antisueros y las inmunoglobulinas no son productos totalmente inocuos. Ya se han citado los inconvenientes que presentan los antisueros de origen animal. La IGIM es dolorosa y puede producir reacciones sistémicas graves si se inyecta en el torrente sanguíneo. Inyectada correctamente puede dar lugar a reacciones graves a causa de los agregados. La IGIV es un producto caro y limitado y las reacciones adversas que produce pueden ser leves (dolor de cabeza o lumbar, somnolencia, etcétera); más graves, como fiebre, escalofríos, dolor muscular intenso, o muy graves, como es el choque anafiláctico o anafilactoide. Muchas de las reacciones son debidas a una velocidad de infusión excesivamente rápida. Otras aparecen con más frecuencia en pacientes infectados y se creen debidas a que si los pacientes tienen una antigenemia, la infusión rápida de anticuerpos daría lugar a la formación de complejos inmunes que activarían al complemento. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides se han relacionado con la aparición de anticuerpos anti-IgA, más frecuentes en personas con deficiencia de esta inmunoglobulina (< 5 mg/dL), lo que ocurre aproximadamente un 0,15% de los caucásicos. No está clara la relación entre los anticuerpos anti-IgA mediados por IgG y este tipo de reacciones. Existe algún caso descrito de choque anafiláctico por anticuerpos mediados por la IgE. En estos casos debe utilizarse IGIV lo más deplecionada posible en IgA y bajo estricto control médico. De todas maneras, debe evitarse la administración de inmunoglobulinas, así como de sangre o cualquier hemoderivado que pueda contenerla, a pacientes con deficiencia de IgA. En caso de ser necesaria una terapéutica de este tipo, debe hacerse con una especial vigilancia de la perfusión, así como con mediciones seriadas de los anticuerpos anti-IgA. Las personas que reciben inmunoglobulinas pueden fabricar anticuerpos contra los alotipos (determinantes antigénicos genéticos) de las inmunoglobulinas administradas que difieran de los suyos propios. Los alotipos son poco inmunogénicos y muy raramente dan lugar a reacciones adversas.

Otras complicaciones descritas en la literatura son la oliguria, accidentes vasculares en pacientes con insuficiencia coronaria y meningitis aséptica. Como las inmunoglobulinas son hemoderivados, existe la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Han ocurrido varios brotes de hepatitis C transmitidos por lotes de IGIV contaminados. Actualmente se exige uno o más pasos de inactivación viral durante el procedimiento de fabricación. La validación de estos pasos incluye la adición de ciertos virus tipo al plasma inicial y su recuperación en el producto final, debiendo disminuir su concentración en varios logaritmos.

La administración de IGIV debe ser lenta, especialmente durante las primeras infusiones, y deben seguirse las indicaciones del fabricante. Debido a que los procedimientos de obtención y estabilizantes difieren según el producto comercial, no deben mezclarse inmunoglobulinas de distintas formulación ya que se puede alterar la estabilidad del preparado. En alguna de las fórmulas la adición de solución salina o dextrosa puede ser nociva para la estabilidad del producto.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales, generados por los premios Nóbel de Medicina Kohler y Milstein en 1975, son anticuerpos obtenidos tras la fusión de un linfocito B normal, productor de anticuerpos y una línea de mieloma. Posteriormente se realiza una selección de las células fusionadas (hibridomas) buscando aquellas capaces de producir un anticuerpo de una especificidad determinada. Con ello se obtienen líneas celulares capaces de producir grandes cantidades de anticuerpos idénticos. Todas las moléculas de anticuerpo producidas por un hibridoma poseen el mismo lugar de combinación con el antígeno y reconocen un único determinante antigénico o epítipo. Los hibridomas obtenidos de células mielomatosas humanas son muy inestables, por lo que se utilizan mielomas murinos. La inmunoglobulina resultante es murina y como tal, inmunogénica para el humano. Por ello, actualmente se fabrican anticuerpos monoclonales «humanizados», mucho menos inmunogénicos para el hombre. Como el lugar de unión de una Ig con el antígeno es de pequeño tamaño, estos anticuerpos humanizados se fabrican incluyendo el DNA murino que codifica para estos segmentos dentro de un DNA complementario que codifica una proteína mielomatosa humana. Así se crea un gen híbrido cuyo producto tiene de origen murino el lugar de combinación con el antígeno y el resto de la molécula de origen humano.

Se han desarrollado anticuerpos de este tipo contra citocinas, receptores de interleucinas y células humanas, así como contra determinantes antigénicos de virus o bacterias. Algunos de estos anticuerpos monoclonales humanizados han tenido éxito en ensayos clínicos en humanos.

Preparados comerciales

En el mercado actual existen IGIM polivalentes, así como IGIM hiperinmunes contra el tétanos, la hepatitis B, rabia y Rh (ver capítulos correspondientes). No está demostrada su eficacia en todas ellas. Existen también sueros de origen animal frente a rabia, difteria, botulismo y contra ciertos venenos de ofidios. Las IGIV existentes en el mercado español son todas ellas polivalentes. Las IGIV hiperinmunes contra citomegalovirus, varicela-zoster, virus respiratorio sincitial, virus de la hepatitis B y encefalitis centroeuropea, pueden conseguirse a través del Servicio de Medicamentos

Extranjeros. Tanto la limitación en la obtención de las inmunoglobulinas como sus efectos adversos y el elevado precio, en especial de la IGIV, aconsejan la cautela en su prescripción, debiendo utilizarse solamente en las enfermedades en que ensayos clínicos bien controlados hayan demostrado fehacientemente su eficacia.

Indicaciones de inmunoterapia pasiva

Las inmunoglobulinas (Ig) son productos proteicos concentrados ricos en anticuerpos, especialmente de tipo IgG, obtenidos básicamente del fraccionamiento con alcohol (método de Cohn) de un pool de plasma de donantes cualificados. Suelen contener títulos elevados de anticuerpos frente al sarampión, varicela, hepatitis A y otros agentes patógenos prevalentes en la población. Su uso más generalizado es para la inmunización pasiva, es decir la administración de anticuerpos preformados a un receptor, con objeto de prevenir o atenuar una enfermedad a la que ha sido expuesto o bien como terapia sustitutiva con anticuerpos en aquellas personas con déficit de los mismos debido a inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Otros productos recientemente introducidos para la inmunoterapia pasiva son los anticuerpos monoclonales, algunos de los cuales han demostrado su eficacia protectora en ensayos clínicos controlados como los anticuerpos monoclonales antiviral respiratorio sincitial (VRS).

Clasificación de las Ig para uso terapéutico

Las inmunoglobulinas para uso terapéutico pueden clasificarse de acuerdo con su contenido de anticuerpos y considerando su vía de administración (Tabla 2).

- Inmunoglobulinas polivalentes, normales, estándar o no específicas, contienen anticuerpos específicos en relación a la experiencia infecciosa o de inmunización de la población de la cual se ha obtenido.
- Inmunoglobulinas hiperinmunes o específicas, en ellas se selecciona un pool de donantes que poseen títulos de anticuerpos frente a antígenos concretos, ya sean adquiridos de forma natural o mediante inmunización.
- Inmunoglobulinas intramusculares (IGIM), se administran por vía IM, casi siempre en la región glútea. Generalmente no debe aplicarse más de 5 mL en una misma zona, y en los lactantes y niños pequeños no más de 3 mL. La dosis máxima recomendada en el adulto no ha de sobrepasar 20 mL. Excepcionalmente estaría indicada la vía subcutánea.
- Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), al igual que las IGIM son soluciones proteicas concentradas ricas en anticuerpos, especialmente de tipo IgG, pero modificadas para permitir su administración endovenosa. Habitualmente son polivalentes, salvo las inmunoglobulinas anti-CMV, anti-VVZ, anti-VRS y antihepatitis B.

Tabla 2. Clasificación de las inmunoglobulinas para uso terapéutico

Uso intramuscular (IGIM)		Uso intravenoso (IGIV)	
Polivalentes	Hiperinmunes	Polivalentes	Hiperinmunes
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis A • Sarampión 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B • Rabia • Tétanos • Varicela-zoster • Encefalitis centro-europea 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias primarias • Inmunodeficiencias secundarias • Enfermedades de base inmunológica 	<ul style="list-style-type: none"> • CMV • VVZ • VRS • VHB

Inmunoglobulinas intramusculares (IGIM)

Composición: solución estéril concentrada preparada a partir de plasma humano conteniendo anticuerpos básicamente de tipo IgG cuya concentración proteica varía, siendo del 16,5% (165 mg/mL) en las polivalentes y del 10%-18% en las hiperinmunes.

Presentación: viales de 2 a 10 mL del preparado liofilizado o ampollas en solución conteniendo de 250 a 800 mg de principio activo de preparado liofilizado.

Conservación: conservar en refrigerador entre +2 °C y +8 °C. No congelar. Respetar la fecha de caducidad.

Indicaciones: la inmunización pasiva, pero en las inmunodeficiencias se utiliza cada vez menos, debido al uso de las IGIV.

Contraindicaciones: anafilaxia a alguno de los componentes del producto. Reacción alérgica sistémica anterior a transfusión de sangre o hemoderivados. Precauciones, en casos de trastornos de la coagulación o trombopenia grave. Deficiencia aislada de IgA.

Efectos secundarios: las reacciones graves son poco frecuentes.

Locales: eritema, hinchazón o dolor en la zona de inyección.

Sistémicos: fiebre, malestar, escalofríos, cefaleas, náuseas, vómitos, enrojecimiento facial y excepcionalmente anafilaxia.

Interacciones: la vacuna frente a sarampión y varicela deben aplicarse como norma general al menos 2 semanas antes o como mínimo 3 meses después de la administración de inmunoglobulinas para evitar interferencias con la respuesta inmunitaria del organismo frente a la vacunación (ver Capítulo de Intervalos).

Inmunoglobulinas intramusculares polivalentes

Estas inmunoglobulinas se utilizan en situaciones clínicas concretas en las siguientes patologías:

Hepatitis A

La eficacia de la inmunoglobulina polivalente en la hepatitis A está demostrada, obteniéndose atenuación de los síntomas o prevención total de la enfermedad hasta el 90% de los casos cuando se administra antes de 14 días posteriores a la exposición; solamente atenúa la expresión clínica de la infección por VHA cuando se administra más tarde. La concentración máxima de anticuerpos séricos se produce a las 48 a 72 horas después de la administración. Las indicaciones incluyen profilaxis preexposición y postexposición. Cuando se utiliza como profilaxis preexposición una dosis de 0,02 mL / kg por vía IM confiere protección hasta 3 meses y una dosis de 0,06 mL / kg durante un máximo de 5 meses (Tabla 3).

Tabla 3. Inmunoprofilaxis preexposición de la hepatitis A para viajeros

Edad (años)	Duración de la exposición (meses)	Profilaxis
< 1	< 3	IGIM 0.02 mL / kg
	3-5	IGIM 0.06 mL / kg
	> 5	IGIM 0.06 mL / kg ¹ a la salida y cada 5 meses después
≥ 1 ¹	< 3	Vacuna anti-HA ^{2,3}
	3-5	Vacuna anti-HA ^{2,3}
	> 5	Vacuna anti-HA ^{2,3}

* VHA, virus hepatitis A; IG, inmunoglobulina.

¹ Es preferible la vacuna, pero la IGIM es una alternativa aceptable.

² En viajeros cuya partida se produzca 4 semanas a partir de la vacunación, se debe administrar también IGIM.

³ Dosis y calendario de vacuna anti-HA recomendados de acuerdo a la edad.

Se realizará profilaxis postexposición con vacuna e IGIM en mayores de un año dentro de las dos semanas siguientes al contacto. En menores de esta edad sólo IGIM.

Si el intervalo es superior a 15 días no está indicada la IGIM.

También pudiera aplicarse en recién nacidos de madres que tengan enfermedad aguda por VHA. De igual forma podría aplicarse en expuestos por cualquier causa que requieran protección específica y en los que esté contraindicada la vacuna.

Después de la administración de IGIM como profilaxis para hepatitis A, la administración de la vacuna triple vírica se debería retrasar durante al menos 3 meses y la vacuna de la varicela durante al menos 5 meses. La IGIM no se debe administrar en las 2 semanas siguientes a la vacunación con SRP o dentro de las tres semanas después de la inmunización frente a la varicela a menos que los beneficios de la administración de IGIM excedan los beneficios de la vacunación. Si este último supuesto ocurre, la persona debería ser revacunada, pero no antes de 3 meses después

de la administración de IGIM para vacuna SRP o 5 meses para la vacuna de la varicela como se indicó con anterioridad.

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es posible que proteja frente a la infección por VHA, pero no se han definido la eficacia protectora, la dosis adecuada y la duración de la protección. La administración de una dosis IGIV de 400 mg/kg conseguiría protección frente a la hepatitis A durante al menos 6 meses, datos deducidos de los conocidos sobre la eficacia y títulos de anticuerpos específicos contenidos en la IGIV.

Sarampión

La IGIM previene o modifica la infección si se administra en los 6 días siguientes a la exposición, estando indicada para los contactos en la comunidad u hospitalarios susceptibles, incluso en niños menores de 6 meses de edad.

Los pacientes inmunodeprimidos, así como los infectados HIV, son candidatos a recibir IGIM a doble dosis aunque estén vacunados (Tabla 4). Las dosis habitualmente recomendadas son de 0,25 mL/kg de peso administrados por vía intramuscular, pero los niños inmunocomprometidos deben recibir 0,50 mL/kg, siendo la dosis máxima en todos los casos de 15 mL. Los pacientes que reciben regularmente inmunoglobulina endovenosa no precisan profilaxis postexposición si el contacto con el caso índice se produjo en las tres semanas siguientes a su administración.

Tabla 4. Profilaxis post exposición contra el sarampión

Inmunización ⁽¹⁾	Dosis (IGIM)	Comentarios
<ul style="list-style-type: none"> Niños susceptibles (incluidos < 6 meses) Embarazadas no inmunizadas 	0,25 mL / kg Dosis máxima 15 mL.	<ul style="list-style-type: none"> Dentro de los 6 días postexposición. No vacunar con virus vivos atenuados hasta pasados 5 meses de la IGIM. Si la exposición <72 h es preferible la vacunación con excepción de los menores de 6 meses.
<ul style="list-style-type: none"> Inmunodeprimidos Infección por HIV 	0,5 mL / kg Dosis máxima 15 mL.	<ul style="list-style-type: none"> Dentro de los 6 días postexposición. No vacunar con virus vivos parenterales hasta pasados 6 meses de la IGIM.

⁽¹⁾ Embarazadas No Inmunizadas: Vacuna Contraindicada. IGIM dentro de los 6 días postexposición.

Los pacientes no deben ser vacunados de sarampión o triple vírica hasta pasados 5 meses si la dosis de IGIM que recibieron fue de 0,25 mL/kg, debiendo pasar hasta 6 meses para dosis de 0,5 mL/kg.

Si no han transcurrido más de tres días desde la exposición al sarampión la vacunación puede proporcionar la misma protección y ser utilizada en casos de brotes.

Rubéola

La única indicación podría ser a la mujer seronegativa expuesta para período de tiempo menor a 7 días postexposición. Esta aplicación no es garantía de protección total tras exposición para la rubéola congénita. La dosis recomendada es de 0,55 mL/kg, máximo 20 mL. Las IGIV no tienen suficientes concentraciones de anticuerpos protectores.

Inmunodeficiencias primarias

La dosis habitual es de 100 mg/kg (equivalente a 0,66 mL/kg) mensualmente administrada de modo fraccionado en 2 a 4 inyecciones. Actualmente esta indicación se encuentra en desuso por la disponibilidad de inmunoglobulinas endovenosas (IGIV).

En la **Tabla 5** se muestran las presentaciones comerciales de IG polivalentes (IGIM) disponibles en España.

Tabla 5. Inmunoglobulinas intramusculares polivalentes presentaciones comerciales disponibles en España

Nombre comercial	Presentación
BERIGLOBINA P	320 mg ampollas 2 mL
GAMMAGLOBULINA PASTEUR GRIFOL	800 mg 1 ampolla 5 mL 320 mg 1 ampolla 2 mL
GLOBUMAN BERNA P	320 mg 1 vial 2 mL 800 mg 1 vial 5 mL 800 mg 2 viales 5 mL

Inmunoglobulinas intramusculares hiperinmunes

Inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB)

Su administración consigue concentraciones de anti-HBs detectables durante un período aproximado de dos meses. La dosis es de 0,06 mL/kg vía intramuscular. En neonatos y menores de doce meses, es de 0,5 mL por dosis independientemente del peso. Los preparados comerciales disponibles en España se exponen en la **Tabla 6**. Está indicada para la profilaxis postexposición al virus de hepatitis B, en contactos domésticos, contactos sexuales y exposición accidental percutánea o a través de mucosas y para la prevención de la transmisión perinatal (**Tabla 7**).

Tabla 6. Inmunoglobulina antihepatitis B presentaciones comerciales disponibles en España

Nombre comercial	Presentación
GAMMA GLOBULINA ANTIHEPATITIS B BEHRING	200 UI 1 ampolla 1 mL 1000 UI 1 ampolla 5 mL
GAMMAGLOB ANTIHEPATITIS B GRIFOLS P	1000 UI 1 ampolla 5 mL 600 UI 1 ampolla 3 mL
HEPUMAN P BERNA	1000 UI 1 ampolla 5 mL 600 UI 1 ampolla 3 mL

Tabla 7. Inmunización pasiva contra la hepatitis B

Fuente / Exposición	Dosis IGHB	Comentarios
<ul style="list-style-type: none"> • Madre HBsAg positiva. Perinatal 	0,5 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarla siempre, preferentemente las primeras 8-12 horas. Asociada a vacunación anti-HB.
<ul style="list-style-type: none"> • Contactos con enfermos con infección aguda por el VHB • Contactos Familiares. Solo los < 12 meses • Contactos Sexuales 	0,5 mL 0,06 mL / Kg máximo 5 mL.	<ul style="list-style-type: none"> • Lo antes posible. Asociada a vacunación anti-HB. • Primeros 14 días del último contacto. Asociada a vacunación anti-HB.
Contactos con: <ul style="list-style-type: none"> • enfermos de hepatitis B aguda • HBsAg positivo • fuente de exposición desconocida pero considerada de alto riesgo Exposición percutánea y cutáneomucosas: <ul style="list-style-type: none"> • Persona expuesta no vacunada • Persona expuesta: <ul style="list-style-type: none"> — Vacunada anti-HBs positivo — anti-HBs negativo 	0,06 mL / Kg máximo 5 mL No 1 dosis 0,06 mL / Kg máximo 5 mL ó 2 dosis 0,06 mL / Kg máximo 5 mL con 1 mes de intervalo No	<ul style="list-style-type: none"> • Primeras 24-72 horas. Asociada a vacunación anti-HB. • Repetir anti-HBs y si es negativo dar dosis de refuerzo vacuna anti-HB. • Tan pronto como sea posible. Asociada a vacunación anti-HB. • Tan pronto como sea posible. Se prefiere esta pauta para aquellos que no han respondido como mínimo a 4 dosis de vacuna • Repetir anti-HBs y si negativo 1 dosis de IGHB de 0,06 mL / kg, (máximo 5 mL) y dosis de vacuna de refuerzo.

Inmunoglobulina antirrábica (IGR)

Indicada en personas previamente no vacunadas expuestas a animales salvajes o domésticos sospechosos de rabia, incluidos murciélagos. Se requiere el uso simultáneo de inmunoprofilaxis activa y pasiva para una profilaxis óptima. La dosis habitual es de 20 UI/kg, administrada conjuntamente con la primera dosis de vacuna (ver Capítulo Rabia). En la **Tabla 8** se especifican los preparados comerciales disponibles en España.

Tabla 8. Inmunoglobulina antirrábica presentaciones comerciales disponibles en España

Nombre comercial	Presentación
IMOGAM RABIA (Aventis)	300 UI 1 ampolla 2 mL

Inmunoglobulina antitetánica (IGT)

Indicada exclusivamente en aquellas heridas tetanígenas en personas mal vacunadas contra el tétanos o con historia no bien conocida de vacunación. Debe siempre administrarse asociada a la vacunación. La dosis habitual es de 250-500 UI en niños.

Cuando el riesgo de infección de la herida es elevado y en quemados, la dosis será de 500 UI independientemente de la edad. En la **Tabla 9** se señalan los preparados comerciales disponibles de IGT.

Tabla 9. Inmunoglobulina antitetánica presentaciones comerciales disponibles en España

Nombre comercial	Presentación
GAMMA GLOBULINA ANTITETANICA GRIFOLS	250 UI 1 inyectable
	500 UI 1 inyectable
	250 UI 1 jeringuilla precargada
	500 UI 1 jeringuilla precargada
TETAGAMMA P AVENTIS-BEHRING	500 UI 1 ampolla 2 mL
	250 UI 1 ampolla 1 mL
TETUMAN BERNA P	500 UI 1 ampolla 2 mL

Inmunoglobulina antivariçela-zoster (IGVZ)

Actualmente no se encuentra disponible en España ninguna presentación comercial de uso intramuscular por lo que en la actualidad, la inmunoprofilaxis pasiva se establece con preparados endovenosos.

Inmunoglobulina antiviral de la encefalitis centroeuropea por garrapatas (IGTBE) (Tick Borne Encefalitis) (TBE).

Disponible a través del Ministerio de Sanidad (División de Medicamentos Extranjeros), esta gammaglobulina, comercializada por los Laboratorios Baxter con el nombre de FSME-BULIN, está indicada por la profilaxis postexposición y preexposición de la encefalitis por garrapatas TBE («Tick borne encefalitis»).

La profilaxis preexposición se realizará sólo en aquellas situaciones en las que está contraindicada la inmunización activa con la vacuna (FSME-INMUN) o no existe tiempo suficiente para la administración de la misma (2 a 4 semanas).

La profilaxis postexposición tras la picadura de una garrapata en una zona endémica de TBE se indicará lo antes posible y siempre en las primeras 96 horas de la exposición, en personas no vacunadas o si la administración de ésta se produjo tan sólo cuatro días antes de la picadura. No inyectar entre 5-28 días de la picadura.

La dosis total requerida para la profilaxis depende del peso del paciente.

- Profilaxis preexposición: antes de una posible exposición, se debe administrar una dosis de 0,05 mL/kg. La protección se inicia a las 24 horas y dura aproximadamente 4 semanas. Si continúa el riesgo de exposición, la dosis debe ser repetida después de 4 semanas para mantener la protección inmunológica.
- Profilaxis postexposición: se debe administrar una dosis de 0,2 mL/kg (FSME-BULIN), inmediatamente después de la picadura de garrapata y siempre antes de las 96 horas.

La eficacia protectora de la inmunoglobulina es de aproximadamente 75%. Incluso en algunos sujetos la administración precoz puede no ser eficaz. Si han transcurrido más de 96 horas desde una picadura de garrapata confirmada o sospechada, no se debe administrar la inmunoglobulina hasta después del día 28 (máximo período de incubación de TBE), porque la inmunoglobulina podría afectar negativamente el curso de la infección.

Inmunoglobulinas intravenosas

Composición: contienen gammaglobulina humana al 5% en solución estéril estabilizada y modificada para permitir su administración endovenosa.

En 1982 la OMS dispuso las siguientes normas para su elaboración:

1. Cada lote debe obtenerse de un mínimo de 1.000 donantes sanos.
2. No deben contener activador de precalicreína, cininas, plasmina ni conservantes.
3. El contenido de IgG intacta debe ser como mínimo del 90%.
4. La proporción de subclases de IgG ha de ser la fisiológica y carecer de agregados de IgG.

5. Las moléculas de IgG deben conservar su actividad biológica y la capacidad de fijar el complemento.
6. Deben carecer de agentes infecciosos y productos potencialmente tóxicos.

Habitualmente son de tipo polivalente, salvo las inmunoglobulinas anti-VVZ, anti-CMV, anti-VRS y antihepatitis B que son hiperinmunes.

Presentación: vial en solución lista para su infusión o vial liofilizado y disolvente.

Conservación: almacenar entre +2 °C y +8 °C. No congelar. Todo frasco debe ser empleado inmediatamente una vez dispuesto para su uso. Los frascos parcialmente usados deben desecharse. Respetar la fecha de caducidad.

Posología: la dosis usual de gammaglobulina intravenosa (IGIV) humana en la profilaxis de los síndromes de inmunodeficiencia es 200-800 mg/kg de peso corporal c/2-4 semanas. La dosis o la frecuencia de su administración debe valorarse de forma individualizada de acuerdo a su eficacia clínica. En general se estima deben obtenerse unos niveles de IgG > 500 mg/dL en el valle. En procesos autoinmunes las dosis son mucho más elevadas administrándose hasta 2 gr/Kg de peso como dosis total distribuida habitualmente en 1 a 5 días.

Normas para la correcta administración: la infusión debe realizarse sola, sin mezclarla con otros líquidos o medicamentos que el paciente pueda estar recibiendo. Si se requiere una dilución, debe hacerse con suero glucosado al 5%. Se administrarán en infusión lenta, a razón de 0,5 mL/kg/hora la primera hora pudiéndose incrementar cada quince minutos el ritmo de infusión si la tolerancia es buena, sin sobrepasar los 4 mL/kg/hora (máximo de 0,08 mL/kg/minuto) dado que las reacciones adversas suelen estar relacionadas con la velocidad de administración. Si aparecen efectos adversos, debe reducirse la velocidad de administración o interrumpirse la administración hasta la desaparición de los síntomas. La infusión puede reanudarse entonces a un ritmo adecuado para el enfermo.

Indicaciones: terapia de sustitución en pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos siempre que tengan deficiencia en anticuerpos mediados por IgG. También pueden ser útiles en determinados procesos autoinmunes, inflamatorios o de origen infeccioso.

Contraindicaciones: contraindicadas en pacientes con antecedentes de anafilaxia o de reacción sistémica grave a la gammaglobulina humana.

Precauciones: las personas con deficiencias de IgA y anticuerpos anti-IgA pueden experimentar reacciones adversas al recibir IGIV debido a la IgA presente en el preparado. En estas situaciones está indicada la utilización de productos comerciales pobres en IgA (Gammagard S/D) (Tabla 1). La administración debe realizarse exclusivamente por vía intravenosa. Los signos vitales del paciente deben vigilarse continuamente y observarse cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante toda la infusión. Debe tenerse disponible adrenalina para el tratamiento de una posible reacción anafiláctica.

Efectos secundarios: la incidencia de efectos secundarios varía del 1% al 15% pero en general son inferiores al 5% siendo casi en su totalidad leves y autolimitadas y habitualmente asociadas a un ritmo de infusión rápido. Las reacciones adversas incluyen:

Síntomas locales: eritema, hinchazón y/o dolor en casos de extravasación.

Manifestaciones sistémicas: fiebre, malestar, escalofríos, cefaleas, náuseas, vómitos, mialgias, dorsalgias, enrojecimiento facial, taquicardia e hipotensión. Habitualmente en relación con ritmos rápidos de perfusión, generalmente leves y transitorios y desaparecen disminuyendo la velocidad de perfusión. Los pacientes con reacciones no anafilácticas pueden beneficiarse de la administración de un analgésico-antipirético 30 minutos antes de la infusión de la inmunoglobulina. Los pacientes con reacciones graves repetidas que no responden a esta medida pueden beneficiarse de la administración de hidrocortisona 1-2 mg/kg IV, 30 minutos antes de la aplicación.

En pacientes con función cardíaca comprometida y en los neonatos hay que vigilar posibles problemas derivados de sobrecarga de volumen o aumento de la viscosidad sanguínea. También ha sido descrita la aparición de meningitis aséptica, dermatitis, fracaso renal y enfermedad tromboembólica.

Anafilaxia (ver Capítulo Urgencias en la práctica vacunal).

Interacciones: la vacunación frente a virus vivos por vía parenteral (sarampión, rubéola, parotiditis, triple vírica y varicela) debe ser administrada de modo general al menos 2 semanas antes o después de 3 meses de la administración de inmunoglobulinas para evitar interferencias con la respuesta inmunitaria del organismo (ver Capítulo Intervalos).

Inmunoglobulinas intravenosas polivalentes

Las indicaciones de uso clínico de las IGIV se describen en la **Tabla 10** y las presentaciones comerciales disponibles en España de IGIV en la **Tabla 1**.

Existen cuadros clínicos en los que su aplicación aún está sometida a ensayos clínicos y no existe un grado de evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario.

Principales indicaciones no reconocidas:

Hematología:

- Anemia hemolítica autoinmune, que no responden a corticoides.
- Aplasia pura serie roja, en pacientes infección por parvovirus B19 y anemia severa.
- Neutropenia autoinmune, cuando no responden a otras terapias o esta están contraindicadas.
- Trombocitopenia neonatal autoinmune. Usar en pacientes con trombocitopenia severa si otras intervenciones no son adecuadas o no hay respuesta.
- Trombocitopenia refractaria a transfusiones de plaquetas. Si otras intervenciones no son adecuadas o no hay respuesta.

Tabla 10. Indicaciones de inmunoglobulinas intravenosas

INDICACIONES APROBADAS EN FICHA TÉCNICA	
I. Inmunodeficiencias primarias	
	Deficiencias predominantemente de anticuerpos
	Agammaglobulinemia ligada - X
	Agammaglobulinemia autosómica recesiva
	Síndrome de hiper- IgM no ligado - X
	Inmunodeficiencia variable común
	Deficiencia selectiva de subclases de IgG con o sin déficit de IgA con traducción clínica
	Deficiencia de anticuerpos con Igs normales con traducción clínica
	Supresión gen cadena pesada Ig
	Deficiencias de mutación cadena κ en AR
	<i>Inmunodeficiencias combinadas</i>
	Otras inmunodeficiencias primarias
	Inmunodeficiencias Primarias con cuadros infecciosos de repetición en el que se demuestre una carencia o disminución grave en la formación de anticuerpos mediados por IgG como; síndrome de Wiscott-Aldrich, Ataxia-telangiectasia, Síndrome de hiper-IgE etc.
II. Inmunodeficiencias secundarias	
	Infección por HIV en niños.
	Infecciones recurrentes en niños infectados por HIV y con valores de CD4 > 200/ cc.
	Trombopenia por HIV
	Leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple con enfermedad estable e infecciones bacterianas recurrentes.
	Trasplantados de médula ósea
III. Otras indicaciones	
	Síndrome de Kawasaki.
	Purpura trombocitopénica inmune
	Embarazadas.
	Enfermedad de base que contraindica los corticoides,
	PTI grave con hemorragia o con riesgo de sangrado.
	PTI crónica para retrasar la esplenectomía.
	Síndrome de Guillain-Barre.
INDICACIONES NO APROBADAS EN FICHA TÉCNICA PERO AVALADAS POR ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS	
	Síndrome de Shock tóxico por estafilococo
	Miastenia gravis.
	Dermatomiositis.
	Síndrome de Eaton Lambert
	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
	Neuropatía multifocal motora

Infeciosas:

- Trasplantes órganos sólidos. Receptores CMV seronegativos de órganos CMV seropositivos.
- Prevención de infecciones en prematuros de bajo peso.

Neurología:

- Epilepsia intratable de la infancia (West, Lennon-Gastaut) como última alternativa, especialmente en candidatos a resección quirúrgica.
- Esclerosis múltiple: Se han publicado varios estudios sobre el tratamiento con IGIV.
- Polimiositis: La primera línea de tratamiento está basada en corticoides, pero si éstos fallan, la alternativa terapéutica se basa en inmunosupresores e IGIV. La eficacia se ha demostrado en varios estudios.
- Polineuropatía desmielinizante con paraproteinemia.
- Miopatía por cuerpos de inclusión.
- Síndrome de Stiffman.
- Degeneración cerebelosa paraneoplásica.
- Mielopatía asociada a HIV.
- Síndrome de Rasmussen.
- Síndrome de Isaaca.
- Síndrome de Susac.
- Epilepsia intratable de la infancia.

Miscelánea:

- Lupus eritematoso sistémico.
- Síndrome vasculítico sistémico.

El resto de indicaciones se consideran igualmente no probadas y por tanto no es adecuado el empleo de IGIV.

Inmunoglobulinas intravenosas hiperinmunes

Inmunoglobulinas intravenosas anticitomegalovirus Cytotect (Biotest)

La petición debe realizarse al Ministerio de Sanidad (División de Medicamentos Extranjeros).

Composición: 1 mL contiene: proteína 100 mg (al menos un 95% es inmunoglobulina con anticuerpos anti-CMV 50 U), Na 155 mmol/L, Cl 155 mmol/L; agua c.s.p. 1 mL. Este preparado no contiene ningún conservante.

Presentación: ampollas de 5, 10 y 20 mL. Botella de infusión de 50 mL.

Conservación: común a todas las IGIV.

Posología:

—En la profilaxis de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en trasplantados: como mínimo 1 mL/kg. En personas trasplantadas sometidas a un tratamiento inmunosupresor debe aplicarse una dosis de mantenimiento de 1 mL/kg cada 3 semanas. El número de aplicaciones dependerá de la intensidad de la quimioterapia.

Los receptores de trasplantes de médula ósea deberían recibir la primera dosis el día anterior al trasplante. Los receptores de otro tipo de trasplantes el mismo día del trasplante. Como mínimo se administrarán 6 dosis con intervalos de 6 semanas.

—En el tratamiento de la enfermedad por CMV en inmunodeprimidos: su eficacia en coriorretinitis está demostrada. Al menos 2 mL/kg, en días alternos hasta la resolución de los síntomas clínicos y siempre asociada a antivirales.

Normas para la correcta administración: se administra por vía intravenosa. Se recomienda que el ritmo de infusión sea de 20 gotas por minuto (1 mL por minuto). El preparado debe administrarse a temperatura corporal. Utilizar solamente soluciones claras.

Indicaciones:

—Profilaxis de las infecciones por CMV, después de trasplantes.

—Tratamiento en pacientes infectados sometidos a terapia inmunosupresora y en pacientes con la enfermedad aguda por CMV.

No existen diferencias claramente significativas cuando se usan para estas indicaciones inmunoglobulinas intravenosas polivalentes.

Contraindicaciones, precauciones, efectos secundarios e interacciones: comunes a todas las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV).

Inmunoglobulina intravenosa antivari-cela-zoster. Varitect (Biotest)

La petición debe realizarse al Ministerio de Sanidad (División de Medicamentos Extranjeros).

Composición: 1 mL contiene: proteína 100 mg (al menos un 96% es inmunoglobulina con anticuerpos anti-VVZ 25 UI), Na 155 mmol/L, Cl 155 mmol/L, agua c.p.s. 1 mL. Este preparado no contiene ningún conservante.

Presentación: ampollas de 5 mL y de 20 mL. Botella de infusión de 50 mL.

Conservación: común a todas las IGIV.

Indicaciones: profilaxis de la varicela en pacientes potencialmente susceptibles de padecer formas graves de varicela y que además hayan tenido una exposición consi-

derada como significativa o importante, debiendo cumplirse ambos supuestos para indicar su uso. Su administración debe contemplarse sólo en estos pacientes con muy elevado riesgo de varicela grave. No existe preparado intramuscular comercializado para la inmunización pasiva. Las indicaciones de uso clínico se establecen en la **Tabla 11**. El uso de inmunoprofilaxis pasiva específica con preparado intravenoso frente a VVZ en embarazada susceptible fehacientemente expuesta y con el fin de evitar la varicela congénita, no es indicación aprobada actualmente en España. En estos casos pudiera utilizarse IGIV-polivalente por su contenido de anticuerpos específicos, a la dosis de 400-500 mg/Kg, aunque su eficacia no está demostrada.

Tabla 11. Indicaciones de uso de inmunoglobulina hiperinmune frente al VVZ

Tipo de exposición	Especial susceptibilidad
<ul style="list-style-type: none"> • Contacto familiar continuo. • Contacto con compañero de juegos de > 1 hora en interiores. • Contacto hospitalario con caso índice: Cara a cara Cama adyacente Habitación con 2-4 camas En zoster (contacto último) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeprimidos primarios, secundarios, infección por HIV.
<ul style="list-style-type: none"> • Madre que padeció varicela 5 días antes del parto o 2 días después. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neonato cuya madre padeció varicela 5 días antes del parto o 2 días después.
<ul style="list-style-type: none"> • Contacto con neonato cuya madre padeció varicela 5 días antes del parto o 2 días después. • Caso de varicela en Unidad Neonatal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuros hospitalizados > 28 semanas de gestación cuya madre no tiene antecedentes de padecer previamente varicela o seronegatividad. < 28 semanas de gestación o < 1000 grs. de peso independientemente de los antecedentes maternos de varicela.

El uso de inmunoprofilaxis pasiva específica intravenosa frente a VVZ en embarazada susceptible expuesta fehacientemente y con el fin de evitar la varicela congénita no es indicación aceptable actualmente en España. En estos casos pudiera utilizarse IGIV polivalente por su contenido en anticuerpos (a dosis de 400-500 mg / kg).

Posología: prevención de la varicela: 1 mL/kg de peso corporal, preferiblemente inmediatamente después de que el contacto haya sido confirmado, pero electivamente en los primeros cuatro días.

Normas para la correcta administración: administración por vía intravenosa. Se recomienda que el ritmo de infusión sea de 1 mL (20 gotas) por minuto. El preparado debe administrarse a temperatura corporal. No utilizar soluciones turbias. Si

fuese necesario, la preparación puede ser diluida para infusión con una solución salina isotónica.

Contraindicaciones, precauciones, efectos secundarios e interacciones: comunes a todas las IGIV.

La profilaxis postexposición con inmunoglobulina hiperinmune varicela zoster intravenosa; al ser un preparado que sólo está disponible a través de medicamentos extranjeros, resulta a veces difícil obtenerla con carácter urgente y además su coste es elevado.

Las inmunoglobulinas inespecíficas por vía intramuscular representan una alternativa a la inmunoglobulina hiperinmune varicela-zoster intramuscular (preparado no disponible en España desde 1994) en la profilaxis de la enfermedad. La dosis que debe utilizarse es 0,6-1,2 ml/Kg (16% de contenido en proteína), equivalente a 100-200 mg/Kg de proteína, en una sola dosis, administrada antes de las 96 horas siguientes a la exposición y preferiblemente antes de las 48 horas. El inconveniente de estos preparados es el gran volumen a administrar, que exige, en muchos casos, repartir la dosis en varios puntos de inyección.

La eficacia de las inmunoglobulinas inespecíficas por vía intravenosa en la profilaxis postexposición de la varicela no ha sido bien evaluada. Sin embargo, teniendo en cuenta, que la concentración de anticuerpos antivariela en la mayoría de las especialidades intravenosas registradas en nuestro país es similar o incluso muy superior a la de la inespecífica intramuscular y que la vía intravenosa ofrece ventajas farmacocinéticas (biodisponibilidad del 100% frente al 50% para la vía intramuscular y $T_{máx}$ inmediata frente a 7 días), es razonable pensar que la administración intravenosa de un preparado inespecífico, a la misma dosis que la inmunoglobulina inespecífica intramuscular, ofrezca al menos similar protección.

Existe una variabilidad importante, en la titulación de anticuerpos varicela zoster entre los preparados inespecíficos y el hiperinmune intravenoso.

La pauta de profilaxis postexposición en la varicela contempla el uso de inmunoglobulinas inespecíficas como fármacos de primera elección, si bien en algunos casos puede ser una alternativa razonable la utilización de la vacuna antivariela, si su administración se realiza en las primeras 72 horas después de la exposición.

Inmunoglobulina intravenosa antihepatitis B

En nuestro país no existe en la actualidad ningún preparado autorizado para su uso endovenoso. Las inmunoglobulinas antihepatitis B comercializadas en la actualidad son para uso intramuscular, existiendo diversas presentaciones de laboratorios Grifols y Behring. La petición debe realizarse al Ministerio de Sanidad (División de Medicamentos Extranjeros). Los productos más utilizados son Hepatect (Laboratorios Biotest) y Hepuman Berna IV.

Composición de Hepatect: la solución de 1 mL contiene: proteína 100 mg (de la que la inmunoglobulina humana es al menos del 95%), contenido de anticuerpos anti-HBs 50 IU. La solución no contiene conservantes.

Presentaciones: ampollas con 2 y 10 mL.

Composición de Hepuman Berna IV: después de la disolución de la sustancia liofilizada, 1 mL de la solución contiene de 20-90 mg de inmunoglobulina humana, según la forma farmacéutica, correspondiente a 67 UI, 134 UI o 200 UI de anticuerpos HBs. Estabilizadores, sacarosa, polietilenglicol y cloruro sódico como solvente.

Presentaciones:

- Ampolla de sustancia liofilizada, mínimo 200 UI + 3 mL de solvente (≥ 67 UI/mL).
- Ampolla de sustancia liofilizada, mínimo 400 UI + 3 mL de solvente (≥ 134 UI/mL).
- Ampolla de sustancia liofilizada, mínimo 2.000 UI + 3 mL de solvente (≥ 200 UI/mL).

Conservación: ambos productos deben ser conservados en nevera a temperatura de +2 °C a +8 °C. El producto no se debe usar después de la fecha de caducidad.

Indicaciones: La inmunoglobulina intravenosa antihepatitis B ha demostrado su eficacia en la profilaxis de la reinfección por virus de hepatitis B en pacientes trasplantados de hígado. Se utiliza como preparado endovenoso en fases precoz o previa al trasplante hepático para con posterioridad, administrarla de modo indefinido. También se indica como profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B en personas en las que la administración de la IGVHB está contraindicada por vía intramuscular, como pacientes con una diátesis hemorrágica que requieren una profilaxis rápida para la hepatitis B.

Posología: en la actualidad no existe experiencia en niños. Son varias las pautas empleadas para su utilización. Sin embargo, pese a las diferencias observadas entre los distintos grupos, hay algunos elementos de consenso:

1. La profilaxis debe realizarse a doble plazo. El empleo de gammaglobulina durante menos de 6 meses no supone variación alguna sobre la ausencia de profilaxis.
2. Debe administrarse una dosis más elevada durante la fase inicial (en la mayoría de los casos 10.000 UI) seguida de dosis diarias menores la primera semana y posteriores administraciones en función de los títulos de anti-HBs de cada paciente. La presencia de DNA viral previo al trasplante, empeora el pronóstico.
3. El coste de la inmunoglobulina anti-VHB intravenosa es muy elevado.

Actualmente existe un consenso sobre el protocolo de administración, como se muestra en la **Figura 2**. El objetivo es conseguir niveles de anticuerpos anti-HBs superiores de 100 a 500 mUI/mL y que la PCR para virus de la hepatitis B se mantenga negativa. La inmunoglobulina endovenosa anti hepatitis B ha demostrado un

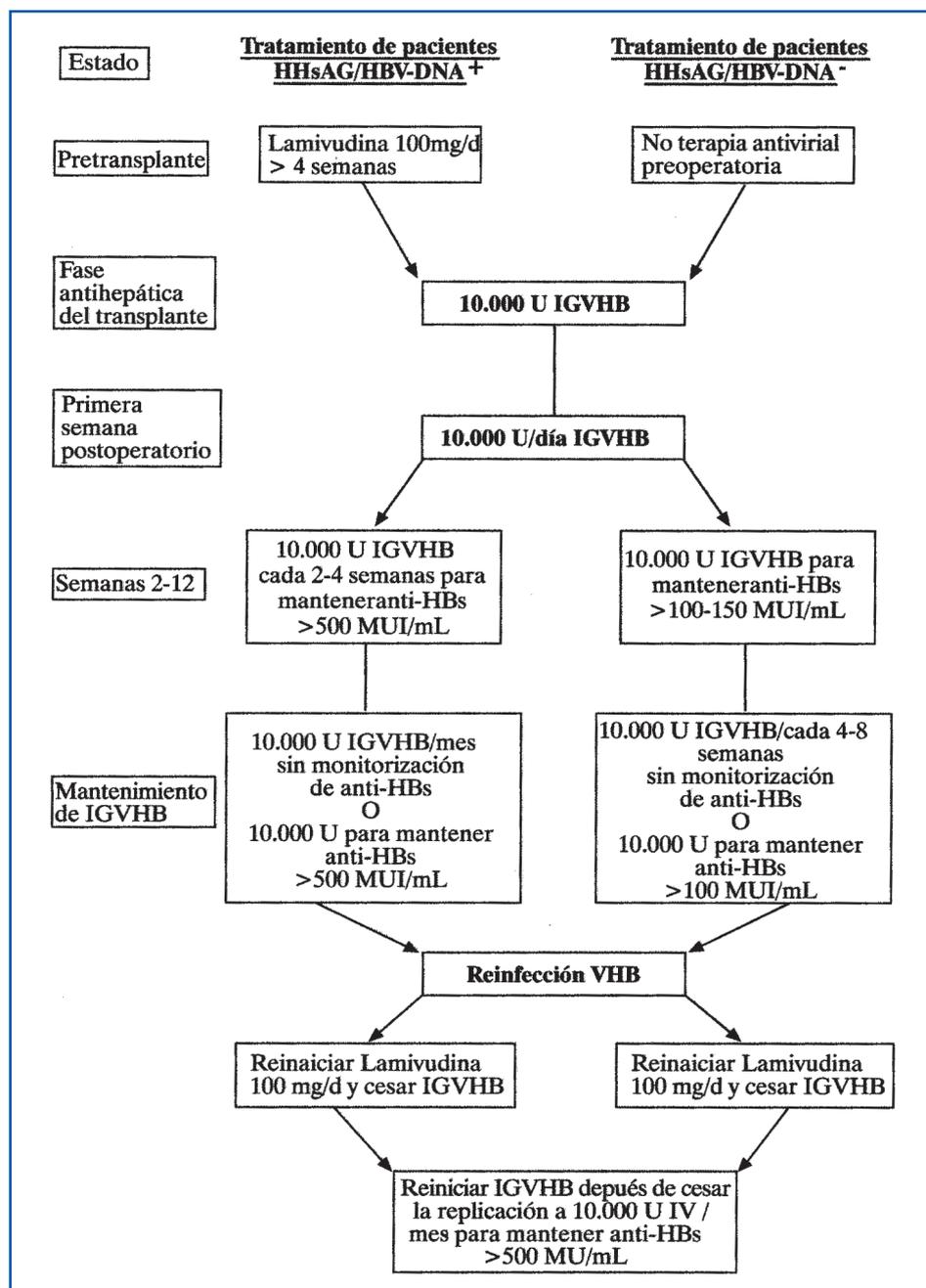


Figura 2. Protocolo de inmunoprofilaxis contra la hepatitis B

notable éxito para reducir la frecuencia de infección del injerto, aumentando la supervivencia. Los intentos para retirar la inmunoprofilaxis de 2-6 meses después del trasplante tuvieron como resultado una frecuencia similar, aunque retrasada de reinfección del injerto por virus de hepatitis B a la de los controles de pacientes en los que no se realizó inmunoprofilaxis. Podría utilizarse inmunoglobulina antihepatitis B por vía intramuscular si se mantienen niveles adecuados de anti-HBs y siempre que el paciente fuera VHB-DNA negativo preoperatoriamente. Sin embargo, los datos obtenidos durante un seguimiento de 1 a 2 años no son suficientes para permitir conclusiones definitivas que justifiquen la sustitución de la inmunoglobulina endovenosa por la intramuscular.

Normas para la correcta administración: la solución debe ser administrada lentamente por vía intravenosa a temperatura ambiente. Inyectar sólo soluciones claras. La solución no contiene conservantes. Una vez abierta la ampolla debe ser usada inmediatamente ya que de otro modo no se garantiza la esterilidad y apirogenicidad.

Contraindicaciones, precauciones, efectos secundarios e interacciones: comunes a todas las IGIV.

Inmunoglobulina intravenosa antiviral respiratorio sincitial

En enero de 1996 fue aprobado por la FDA el uso de la inmunoglobulina endovenosa contra el virus respiratorio sincitial (IGIV-VRS) para prevenir infecciones graves por VRS de acuerdo con estudios clínicos que demostraban una reducción de hasta el 41% en la hospitalización por VRS en niños de riesgo. Se administra a dosis de 750 mg/Kg mensualmente durante los 5 meses del período epidémico (estación del VRS). En junio de 1998, la FDA admitió el uso de un preparado de anticuerpos monoclonales frente al VRS (palivizumab) al demostrarse mayor eficacia que el preparado anterior, ya que se objetivó una reducción de 55% de hospitalizaciones debidas a infecciones por este virus con el preparado monoclonal. Las indicaciones de ambos preparados son las mismas. Entre las ventajas del anticuerpo monoclonal respecto a la inmunoglobulina se citan, la facilidad de su administración (vía intramuscular), la ausencia de sobrecarga de volumen, la ausencia de interferencia con las vacunas triple vírica, varicela, la ausencia de transmisión de riesgo de tipo infeccioso, y su fácil producción en lotes. Por estos motivos la inmunoglobulina tiene tendencia hacia un menor uso.

Anticuerpos monoclonales

Anticuerpos monoclonales anti-VRS (palivizumab) Synagis (Abbott)

Indicaciones: La Asociación Española de Neonatología en base a los datos científicos disponibles considera su indicación en las siguientes situaciones.

- *Muy recomendable* en niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS, así como en niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.
- *Recomendable* en niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.
- *Valorable individualmente* según los factores de riesgo en los prematuros nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación y que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. A pesar de los datos disponibles sobre su efectividad en este grupo de prematuros, el gran tamaño de esta población y el coste del fármaco justifican que de momento no se considere su recomendación rutinaria. La decisión sobre el uso de palivizumab en estos niños será individualizada, teniendo en cuenta los factores de riesgo adicionales: hermanos pequeños en edad escolar, ventilación asistida en el periodo neonatal, antecedentes importantes de alergia familiar y tabaquismo pasivo intenso.
- Se ha autorizado su uso para los niños con cardiopatías congénitas. No se ha valorado (mediante estudios controlados) su uso en niños inmunocomprometidos. Tampoco está indicado para tratamiento de la enfermedad por VRS.

Composición, presentación y conservación: palivizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) frente al VRS. Se suministra en viales de 50 y 100 mg de producto liofilizado. Hasta la reconstitución para su uso, debe ser almacenado entre +2 °C y +8 °C en su envase original. No congelar. No usar después de la fecha de caducidad.

Indicaciones: son las antes citadas.

Dosis y administración: es de 15 mg/Kg/dosis, mensualmente durante la época epidémica del VRS. La primera dosis se debe administrar por vía IM en muslo anterolateral, antes del comienzo de la estación del VRS y luego mensualmente hasta finalizar la estación que comienza habitualmente en noviembre y dura hasta abril, pero puede empezar antes o persistir hasta más tarde según la localización geográfica. Los volúmenes de inyección superiores a 1 mL se deben administrar simultáneamente en puntos de inyección diferentes.

Normas para la correcta administración: reconstituir y desinfectar el tapón de goma con alcohol de 70° o equivalente. Añadir el contenido de la ampolla (1 mL de agua estéril para inyección) a un vial de 100 mg. El vial debe ser mezclado muy suavemente durante 30 segundos para evitar espuma, y una vez reconstituido, deberá permanecer a temperatura ambiente durante al menos 20 minutos hasta que la solución se clarifique. No contiene conservantes y se debe administrar dentro de las 6 horas siguientes tras la reconstitución.

Contraindicaciones, precauciones, reacciones adversas e interacciones: como con cualquier inyección intramuscular, palivizumab se debe administrar con precaución

a pacientes con trombocitopenia o cualquier alteración de la coagulación. Está contraindicado en niños con antecedentes de reacción anterior grave a los componentes de este producto. En caso de anafilaxia o reacción alérgica grave, administrar adrenalina (1:1.000) y proporcionar cuidados de apoyo. No se observaron aumento de reacciones adversas o interacciones farmacológicas con las vacunas sistemáticas de la infancia, ni con la vacuna antigripal ni con la medicación broncodilatadora o corticoidea. No se han realizado estudios sobre la carcinogénesis mutacional o toxicidad reproductiva. No está indicada en adultos y se desconoce si puede tener perjuicio sobre el feto en embarazadas.

Los estudios realizados demuestran un beneficio en relación con la morbilidad de la enfermedad respecto de la disminución de hospitalizaciones y estancias hospitalarias de las infecciones por VRS. No se ha demostrado disminución estadísticamente significativa en cuanto a los días de ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos, días de ventilación mecánica, ni descenso en la mortalidad.

Dado su elevado coste, debe ponderarse la relación coste-beneficio.

Bibliografía

- Canadian immunization guide 2002. Sixth edition. Passive Immunizing agents. 242-250.
- CARBONELL ESTRANY X, QUERO JIMÉNEZ J, Comité de Estándares de la SEN y Junta Directiva de la SEN. «Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial». *Rev Esp Pediatr* 2000;56(3):293-295.
- Centers for Disease Control and Prevention Prevention of Varicella. «Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1999; 48: 1-5.
- FONTÁN CASARIEGO G, ÁLVAREZ DOFORNO R, FERREIRA CERDÁN A, GARCÍA RODRÍGUEZ MC, LÓPEZ TRASCASA M y PASCUAL SALCEDO D. «Terapéutica de las inmunodeficiencias primarias con inmunoglobulinas por vía intravenosa». *Inmunología* 1994; 13:18-30.
- Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud: Utilización de inmunoglobulinas de administración endovenosa. 1994; 18: n.º 5, 135.
- MATAMOROS N, ESCRIVÀ A, PUIGVENTÓS F, COMAS F. «Protocolo de indicaciones, dosificación y prescripción de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)». *Butlletí de la Comissió de Farmàcia i Terapèutica Hospital Universitario Son Dureta*. Edición N.º 3. Diciembre 2000. Edición digital.
- MATAMOROS N. «Inmunodeficiencias primarias, perspectivas actuales de diagnóstico y tratamiento». *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 94-95.
- OLIVERAS ARENAS M, MORAGA LLOP F. «Las inmunoglobulinas en la profilaxis de la varicela». *An Esp Pediatr* 2000; 52: 71-72.
- Report of a WHO Scientific Group. «Primary Immunodeficiency Diseases». *Clin Exp Immunol*. 1999; 118 supl 1:1-28.
- ROSEN FS et al. «The primary immunodeficiencies». *N Eng J med* 1995, 333: 431-40.
- SHOUVAL D y SAMUEL D. «Hepatitis B Immune Globulin to Prevent Hepatitis B Virus Graft Reinfection Following Liver Transplantation: A Concise Review». *Hepatology* 2000; 32(6): 1189-1195.

Recursos en Internet

<http://www.vacunas.net/capitulo4.htm>

http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/pdf/part4-cdn_immuniz_guide-2002-6.pdf

http://www.euskadi.net/sanidad/salud/datos/inmunoglobulinas_c.pdf

<http://www.lasvacunas.org/cursos/inmunoglobulinas.asp>

<http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm>

Preguntas

¿Qué efectos adversos pueden ser habituales tras la administración de IGEV?

Estos están en relación fundamentalmente con la velocidad y ritmo de infusión del preparado en especial durante las primeras horas, pudiendo producirse hipotensión y fenómenos vagales en relación con un ritmo rápido de administración del hemoderivado. Las reacciones anafilácticas se han relacionado con la aparición de anticuerpos anti-IgA. Otras complicaciones descritas son la meningitis aséptica y los accidentes vasculares, así como el potencial riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas vía parenteral, en especial hepatitis C.

¿Cuándo estará indicada la inmunoprofilaxis post-exposición exclusiva con inmunoglobulina intramuscular polivalente en caso de contacto con paciente con hepatitis A en guarderías?

Sólo estará indicada si no han transcurrido más de 15 días desde el contacto en los menores de 1 año. En los mayores de esta edad se administrará conjuntamente la vacuna contra la hepatitis A.

¿Cuáles son las indicaciones fundamentales para administrar gammaglobulina antivariola zoster?

El neonato cuya madre padeció varicela 5 días antes del parto o 2 días después. Contacto íntimo con enfermo afecto de varicela en aquellos niños especialmente susceptibles de padecer formas graves de presentación como: niños con infección por VIH, inmunodeprimidos primarios e inmunodeprimidos secundarios (niños oncológicos, tratamientos con corticoides o quimioterapia).

Tras la administración de inmunoglobulina intramuscular polivalente ¿debe retrasarse la administración de alguna vacuna?

La administración de la vacuna triple vírica se debería retrasar durante al menos 3 meses y la vacuna de la varicela durante al menos 5 meses.

PARTE 8

Vacunología en la Web (e-vacunas)



Vacunología en la Web (e-vacunas)

*Jaime Muñiz Saitua
Javier de Arístegui Fernández*

Introducción

La historia reciente de Internet se inicia en el año 1992 y se caracteriza por el crecimiento exponencial de su utilización. El tránsito de la información en el área de la medicina y de la salud crece de una manera imparable desde antes de la era Internet, pero con la utilización masiva de la red se ha producido un crecimiento exponencial, especialmente al facilitar la llegada de la información en un tiempo récord, desde las publicaciones científicas hasta las de divulgación, con lo que se produce un efecto multiplicativo en la difusión de la información y su llegada al público.

En el área de la medicina los principales usos de Internet son la comunicación entre profesionales, la información para los pacientes y el acceso a la información científica. A través de la red se tiene acceso de manera prácticamente instantánea a una amplia gama de información biomédica en general y de vacunología en particular.

Tanto las bases de datos biomédicas, así como la mayoría de las revistas científicas importantes, están disponibles en su versión electrónica en Internet y además a algunas de ellas se puede acceder de manera gratuita. En otras ocasiones el acceso requiere el pago, bien por suscripción o por cada acceso o documento servido. Este gran volumen de información, además de grandes ventajas, presenta algunos inconvenientes. Muchas veces se encuentran direcciones recomendadas de Internet a las que no es posible acceder por error en la dirección o por antigüedad de la misma; aún es más frecuente que una vez dentro de un Web recomendado ocurra que su calidad o la utilidad del mismo sea escasa, pudiendo llegarse al extremo de que no exista relación entre la página encontrada y el tema que se desea revisar. A veces puede perderse el sentido de orientación en la navegación y dar vueltas sin saber exactamente lo que se busca. En la mayoría de las ocasiones la cantidad de información obtenida es tan grande que es difícil obtener conclusiones concretas. Así, se ha pasado de una dificultad, que fue la de acceder a una información escasa y lejana, a un problema por el exceso de información y por su accesibilidad.

El número de páginas Web en Internet aumenta exponencialmente. En el momento actual una búsqueda con las entradas de vacuna(s), «vaccine(s)», vacunología, inmunización e «immunization» en los buscadores Google, Altavista, Alltheweb, Terra, Yahoo y Yahoo España ofrece el resultado que se muestra en la Tabla 1. Todo este número de páginas no se corresponde en realidad con diferentes Webs, sino que se repiten muchas, además de existir páginas obsoletas (páginas basura). A modo de ejemplo, en el buscador Google al revisar los 69 registros obtenidos con la palabra vacunología aparecen 25 entradas omitiendo el resto por ser muy similares a las mostradas, de las que 13 corresponden a la Asociación Española de Vacunología (AEV) o a enlaces a la misma desde otros Webs diferentes, 3 corresponden a la Asociación Mexicana de Vacunología (AMV) y 9 a otras. En cuanto a Yahoo, de las 16 páginas de la entrada vacunología, 11 corresponden a la AEV. Es llamativa la diferencia encontrada en todos los buscadores con el uso de las palabras en plural, así como, en algunos buscadores, la diferencia en las entradas inmunización y vacunología con y sin acento (Tabla 1). A confirmación del comentario anterior de no adecuación entre lo que se busca y lo que se encuentra, mencionar que la primera referencia que aparece en el buscador «terra» es frisona.com («ganadería vacuna frisona»).

Tabla 1. Número de referencias para las entradas planteadas a los buscadores

Entradas	Buscadores					
	Google	Yahoo España	Terra	Altavista	Alltheweb	Yahoo
Vacuna	150.000	131.000	197.160	75.225	190.592	130.000
Vacunas	131.000	70.700	205.690	65.227	203.141	116.000
«Vaccine»	196.000	5.290	2.568.581	699.165	2.459.755	1.890.000
«Vaccines»	165.000	3.210	1.648.562	430.539	1.584.443	938.000
Vacunología	69 (*)	16 (+)	886	512	886	16(\$)
Inmunización	28.300	24.800	55.197	16.490	54.706	78 (&)
«Immunization»	970.000	3.110	1.253.848	370.185	1.236.789	934.000

La búsqueda se realiza sin acentos; al incluir el acento aparecen los siguientes números de referencias: (*):577, (+):552, (\$): 443, (&): 19.100.

Fecha de consulta: diciembre 2003.

Es evidente que toda esta información no puede ser procesada por el interesado en una determinada búsqueda, lo que unido al hecho de que publicar en Internet es casi tan sencillo como buscar información nos lleva a otro problema sustancial que es la calidad de la información. ¿Qué credibilidad tiene la información obtenida? En ocasiones la página corresponde a una institución de reconocida solvencia, pero en otros muchos casos son entidades desconocidas para nosotros o incluso individuos particulares. Esta situación puede confundir o a un profesional familiarizado con las

vacunas, pero no es difícil de imaginar lo que puede representar para otro profesional que no lo esté, por ejemplo un especialista en traumatología y que realice una consulta ocasional y no digamos nada del ciudadano que quiere informarse, por ejemplo, de las vacunaciones recomendadas para sus hijos. Por lo tanto, se intentará antes de nada, hacer algunos comentarios sobre la evaluación de la calidad de los Webs sobre la salud y la medicina.

Criterios de calidad de las páginas Web

En este aparente y en parte real caos, diferentes instituciones intentan establecer estándares de calidad, aunque el empeño no es fácil ya que ¿quién y cómo debe realizar el control, con qué criterios?

Se comentan solamente algunas de las organizaciones en esta área, remitiendo a la **Tabla 2** que incluye además otras organizaciones y su dirección URL para ampliar la información.

El *código HON*, código de conducta para páginas Web de Salud y Medicina que comprende 8 principios que suscribe el Web que quiere acogerse a este sistema La HON Foundation es una entidad sin ánimo de lucro de carácter internacional, afincada en Suiza y creada en 1995 con la misión de guiar a los ciudadanos y profesionales (usuarios) a usar correctamente y de manera segura la información médica y de salud on-line. En la actualidad acredita más de 2.800 páginas Web médicas y sanitarias. Además, desde hace años esta organización controla mediante encuestas el uso de la información médica y de salud tanto por profesionales sanitarios como por otros usuarios y las variaciones en diferentes características del mismo.

A partir de estos criterios y con la participación activa de la propia HON Foundation, representantes de los Departamentos de Sanidad de los estados miembros, de la industria proveedora sanitaria, académico-universitarios y otros grupos de interés, la Unión Europea (UE) ha elaborado a finales de 2002 unos criterios de calidad para páginas Web que ofrecen información relacionada con la salud.

Los siguientes criterios pueden ser usados para clasificar los Webs según niveles de confianza o para sistemas de acreditación de las mismas.

Otro proyecto de criterios de calidad es *Webs Médicas de Calidad* (pWMC) que tiene como objetivo la mejora de calidad de las Webs de contenido sanitario relativo a la salud humana en lengua española. El sello de calidad pWMC, aunque en un proceso de creación independiente, evalúa las Webs con contenidos en salud, con unos principios equiparables a los establecidos por la iniciativa eHealth de la Unión Europea, y que son: transparencia y honestidad, autoría, privacidad, seguridad y confidencialidad, actualización de los contenidos, métodos de comunicación con los usuarios de la Web, accesibilidad y usabilidad

Tabla 2. Criterios de calidad de página Web

Organización	Dirección
Código HON (Health on the Net)	http://www.hon.ch/home.html
Unión Europea (UE) Information Society Website EU	http://europa.eu.int/information_society/index_en.htm
Webs Médicas de Calidad (pWMC)	http://www.pwmc.org/que.htm
Web Médica Acreditada (WMA)	http://wma.comb.es
National Network for Immunization (Nnii)	http://www.immunizationinfo.org/parents/evaluatingWeb.cfm
Federal Trade Commission	http://www.ftc.gov http://www.ftc.gov/os/2002/08/sec515guides.pdf
National Vaccine Program	http://www.cdc.gov/od/nvpo/tips.htm
Healthfinder	http://www.healthfinder.gov
Health Sumit Group	http://hitiweb.mitrtek.org/docs/policy.html
Internet Healthcare Coalition	http://www.ihealthcoalition.org
Health Internet Ethics (Hi-Ethics, Inc.)	http://www.hi-ethics.org/urac.asp
URAC	http://webapps.urac.org/websiteaccreditation/default.htm
DISCERN	http://www.discern.org.uk
NetScoring	http://www.chu-rouen.fr/netscoring/
Centre for Health Information Quality (CHIQ)	http://www.hfht.org/chiq/ - http://www.hiquality.org.uk
Medcircle	http://www.medcircle.org
Quality for Medical Information and Communication (QMIC)	http://www.health.tno.nl/homepage_pg_en.html http://www.health.tno.nl/en/news/qmic_uk.pdf
European Health Telematics Observatory	http://www.ehto.org/main.html
American Medical Association (AMA)	http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1905.html

Otro proyecto en expansión en la actualidad es *Web Médica Acreditada* (WMA) del Colegio de Médicos de Barcelona.

En el año 1999, una revisión de los criterios publicados para evaluar los Webs relacionados con la salud (BMJ 1999; 318: 647-649) encuentra un total de 165 cri-

terios en 29 publicaciones, de los que el 80% se agrupan en 12 categorías específicas y el 20% como miscelánea. Los criterios más frecuentes eran los que tenían relación con el contenido, diseño y estética del Web, identificación de autores y patrocinadores, actualidad de la información, autoría de la fuente, facilidad de uso, accesibilidad y disponibilidad. Otras evaluaciones realizadas concluyen que estas páginas ofrecen una información amplia y son técnicamente correctas pero no explotan todo el potencial de la comunicación electrónica médico-paciente. Encuentran que la calidad de la información es escasa. Otros estudios también han evaluado la exactitud de la información sanitaria en Internet

Una mención especial, en cuanto al control de la calidad, merece la American Medical Association (AMA) que desde la publicación en 1997 de Silberg et al, hasta la publicación de los principios de gobierno de los Webs de AMA y guías para la información médica y de la salud en Internet, ha dedicado en su publicación del Journal of American Medical Association (JAMA) la importancia que el tema se merece.

Webs de vacunas

En este apartado se comenta un listado de direcciones de uso práctico para aquellos profesionales que quieran revisar los aspectos generales de las vacunas o realizar consultas concretas sobre las mismas. Es probable que esta revisión pueda cometer la injusticia de ausentar direcciones, que al lector le pueden parecer importantes, o por el contrario contener páginas de escaso interés. Aunque todas las direcciones que se comentan a continuación están contrastadas en noviembre de 2003, se sugiere al lector que, para evitar los problemas mencionados en la introducción, una vez revisadas los Webs que se proponen, haga una selección personalizada de las mismas y utilice de manera sistemática su propia selección, reservando la aportada en este trabajo para usarla como guía inicial ante búsquedas no habituales. Aunque la valoración realizada de los Webs es subjetiva y no se ha elaborado a partir de una sistematización de criterios objetivos, como los que se presentan en algunas de las propuestas del apartado de criterios de calidad de los Webs sanitarios, se ha realizado una clasificación por estrellas (de 1 a 3) siguiendo el ejemplo de algunas reconocidas guías gastronómicas.

*Asociación Española de Vacunología (AEV) (***)*
<http://www.aev.es>

La más completa página Web de vacunas en español. Permanentemente actualizada es de destacar el apartado de bibliografía comentada en el que mensualmente se revisan y comentan los artículos que relacionados con las vacunas se publican en las más de 50 revistas seleccionadas por el comité editorial. Cuenta además con un apartado de noticias on-line y de noticias destacadas renovado

mensualmente, otro de revisión mensual de un tema de vacunología y otro de preguntas con respuesta del que se encarga un amplio equipo de expertos. Cumple con diversos estándares de calidad.

*Childhood Immunization Support Program (CISP) (***)*
<http://www.cispimmunize.org/>

De la Academia Americana de Pediatría (AAP) y miembro del Allied Vaccine Group y en colaboración con los CDC. Aporta información y recursos en vacunología. Excelente página, con vídeos sobre vacunas, seguridad vacunal, viruela, timorosal, además de información específica sobre cada una de las vacunas y accesos (Facts and Info) a diferentes guías. Recomendable el apartado de enlaces.

*Children's Vaccine Program (***)*
www.childrensvaccine.org

Excelente página, especialmente el centro de recursos, que contiene acceso a mucha información, guiándonos a muchas de las páginas mencionadas en otros apartados. Contiene información en español.

*Division of Immunization & Respiratory Diseases (***)*
<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/dird-dimr/index.html>

División de vacunas y enfermedades respiratorias del Departamento de Sanidad de Canadá. Interesantes apartados como NACI (National Advisory Committee on Immunization) que entre otros aspectos da acceso a la guía Canadiense de Vacunas (6.^a edición 2002). Selectivo capítulo de enlaces. Acceso al programa Canadiense de reconocimiento de vacunología (Canadian Immunization Awareness Program).

*Immunization Action Coalition (***)*
<http://www.immunize.org/>

Miembro de Allied Vaccine Group, una Organización sin ánimo de lucro que promueve el conocimiento y la responsabilidad de una vacunación adecuada tanto en las familias, como en los profesionales y en la Comunidad. Hay que destacar el apartado de IAC Express con noticias y revisiones a la que se puede suscribir. Igualmente destacable el apartado que se ha constituido en una página específica de Vaccine Information (<http://www.vaccineinformation.org/>).

*Immunofacts de Wolters Kluwer Company (***)*
<http://www.immunofacts.com/general.html>

Se titula el portal de la inmunización y es la más extensa, actualizada y bien clasificada guía de enlaces en el área de las vacunas. Se estructura en 16 apartados, además del de noticias, incluyendo cada uno un listado de los enlaces.

*Immunice Australia Program (***)*

<http://immunise.health.gov.au/>

Página del programa australiano de vacunaciones con acceso a publicaciones, programas de vacunación contra el meningococo C, gripe, sarampión, etc. Es de destacar el apartado «Information» con una amplia y bien estructurada información sobre los aspectos generales de las vacunas con un buen resumen de cada una de las mismas. Pormenoriza los 7 puntos del plan de Salud en vacunas, además de dar acceso a las publicaciones del Departamento entre las que destacan la 3.^a edición de «Mitos y Realidades» y el Manual de Vacunas 2003 (8.^a edición) disponible en formato pdf.

*National Immunization Program (CDC) (***)*

<http://www.cdc.gov/nip/>

Completa Web de los CDC con una interesante y cada vez más amplia información en español. Se estructura en los apartados de noticias y eventos, vacunas, calendarios vacunales, enfermedades, recursos, seguridad vacunal y un amplio apartado de preguntas frecuentes que incluye el VIS (Vaccine Information Statements). Interesante y nueva página Web de la gripe.

*National Network for Immunization information (NNii) (***)*

<http://www.immunizationinfo.org>

Organización con una página Web específica de vacunología, que tiene como socios a la AAP, Asociación Americana de Enfermería (ANA) y Sociedades de Infectología de Pediatría y Adultos (PIDS e IDSA) con la misión de aportar a los profesionales sanitarios y ciudadanos una información sobre vacunas, rigurosamente revisada para poder asegurar que es científicamente exacta y que se encuentra actualizada. Presenta además unas seleccionadas referencias bibliográficas y un capítulo de evaluación de la información en Internet. Su Comité directivo está constituido por prestigiosos profesionales de la vacunología de Estados Unidos de Norteamérica.

*Vaccines, Immunization and Biologicals de la OMS (***)*

<http://www.who.int/vaccines>

Web rápida y constantemente actualizada. Incluye diferentes apartados de gran interés como el de viajes internacionales con un buscador de recomendaciones según enfermedad y país. Excelente guía de cada enfermedad con multitud de datos, tablas, vigilancia epidemiológica e investigación en vacunas. Interesante apartado de seguridad vacunal. Dispone de información en español. Incluye el Centro documental con acceso on-line o solicitud de edición impresa a todos los documentos de la OMS y una relación de enlaces donde están los de mayor interés. Es recomen-

dable el acceso al catálogo 2003 y el informe de la situación de las vacunas en el mundo 2002.

*Todosvacunados.com (***)*

<http://www.todosvacunados.com>

Página Web dirigida fundamentalmente a la población general, con unos completos calendarios vacunales recomendados desde el lactante hasta los mayores avalados por una amplia relación de bibliografía y todos los calendarios de las Comunidades Autónomas, Europa y OMS. Resumida relación de vacunación de viajeros por continente.

*Vaccine Page (***)*

<http://vaccines.org/>

Adscrito en parte al programa de Bill y Melinda Gates. Proporciona acceso a noticias y a base de datos de vacunas en Internet. Ofrece información actualizada sobre carbunco, viruela y tularemia. Interesante apartado What's New.

*Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI) (**)*

<http://www.vaccinealliance.org>

Coalición internacional integrada por gobiernos nacionales, organizaciones internacionales (UNICEF, OMS y el Banco Mundial), Instituciones filantrópicas como el Programa de vacunación infantil de Bill y Melinda Gates y la Fundación Rockefeller, el sector privado representado por la Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM), e Instituciones de investigación y de salud pública. Consta de un completo apartado de información de vacunas, (Immunization information) con 5 sub-apartados: impacto económico, vacunas y enfermedades, seguridad, logística y enlaces. Ofrece un boletín trimestral (Immunization Focus) que se envía gratuitamente a los suscriptores.

*The Brighton Collaboration (**)*

<http://brightoncollaboration.org/en/index.html>

Grupo internacional avalado por la OMS, CDC y la UE que trabaja en el desarrollo, definición y difusión de información de calidad sobre reacciones adversas vacunales.

*Canadian Immunization Awareness Program (**)*

<http://www.immunize.cpha.ca>

Diseñado para ayudar a padres y profesionales sanitarios con un amplio apartado de recursos e innumerables enlaces bien seleccionados en cada tema. Ofrece información sobre la semana nacional de vacunología.

*Enfermedades vacunables de la Oficina Regional Europea de la OMS (**)*

<http://www.euro.who.int/>

Ofrece datos de la incidencia de las enfermedades vacunables por países pertenecientes a la Región Europea de la OMS.

*Glaxo SmithKline (GSK) Página Web de Vacunas (**)*

<http://www.worldwidevaccines.com>

Interesante apartado de Bionews con noticias seleccionadas de revistas científicas, IAC express y otras páginas Webs. Apartado de enfermedades con versión en español. Amplio apartado de enlaces clasificados. Acceso a Unicef (Bélgica) en portada y a «Casa de vacunas GSK» en portugués, así como a Surf for safe travel con acceso a una completa información para los viajes (parte de la información en español). Secciones de público general y de médicos.

*Guía práctica de vacunación on-line del Dr. Carlos A. Köhler (**)*

http://www.vacunacion.com.ar/vye_pi.html

Completa página de vacunas que se inició como una guía en 1993 y que posteriormente se ha convertido en un Web de vacunas permanentemente actualizado y que además de una amplia guía (vacunas-enfermedades), presenta los calendarios vacunales de Latinoamérica, España y EE.UU.. Contiene un apartado de información para profesionales (noticias clasificadas) y un completo apartado de enlaces.

*Immunization de la Sociedad Canadiense de Pediatría (CPS) (**)*

<http://www.caringforkids.cps.ca/immunization/index.htm>

Página Web de vacunología de la CPS, de diseño muy actual y con accesos al Canadian Awareness Program (CIAP), calendario vacunal y un apartado de preguntas y respuestas. Presenta información específica sobre varicela, vacuna combinada DPTa-Hib (difteria, tétanos, tos ferina acelular y *Haemophilus influenzae* b), hepatitis A y B, gripe, vacuna triple vírica, neumococo y vacuna Td (difteria y tétanos tipo adulto).

*2.ª página de Immunization Action Coalition (IAC) (**)*

<http://www.vaccineinformation.org/>

Con información de vacunas para el público y los profesionales sanitarios. Aporta toda la información básica necesaria sobre vacunas incluyendo un apartado de preguntas y respuestas. Especialmente completo es el apartado de seguridad vacunal con una amplia relación de enlaces.

*The International Vaccine Institute (**)*

<http://www.ivi.org/>

Aunque no es muy sistemático resulta interesante por el acceso a muchas páginas Web y a bibliografía de cada una de las enfermedades vacunables, Muy buenos enlaces. Recomendable, al menos, el acceso al apartado «News and issues immunization». Se pueden obtener varios manuales, además del recomendado Immunisation Handbook, el Communicable Disease Control Manual y otros.

*Ministry of Health (MOH). News and Issues: Immunisation (**)*

<http://www.moh.govt.nz/immunisation.html>

Página del Ministerio de Sanidad del Gobierno de Nueva Zelanda que da acceso a los documentos de la Conferencia de Vacunas de 2002 (ficheros de audio, diapositivas,...), Manual de Vacunas 2002, calendario de coberturas vacunales y seguridad vacunal.

*National Foundation for Infectious Diseases (**)*

<http://www.nfid.org>

Organización sin ánimo de lucro fundada en 1973 con la misión de educar a los ciudadanos y profesionales sanitarios. Edita el boletín on-line The Double Helix y Clinical updates. Completo apartado de bibliografía y enlaces sobre bioterrorismo. Además de las monografías sobre el meningococo y gripe, se recomiendan los informes sobre las desigualdades existentes en la cobertura vacunal.

*National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (**)*

<http://www.niaid.nih.gov/default.htm>

Del National Institutes of Health (NIH) contiene entre otros apartados los del NIAID, Información, Noticias y la página Web «Vaccine Research Center».

*National Partnership for Immunization (NPI) (**)*

<http://www.partnersforimmunization.org/>

Colaboración entre el National Healthy Mothers, Healthy Babies Coalition y la National Foundation for Infectious Diseases. Acuerdo cooperativo con los CDC para aumentar el conocimiento de la importancia de las vacunaciones. Dispone de información en español. Además de una extensa lista de enlaces da acceso a la 2.^a edición de la Guía NPI. (Reference Guide on Vaccine Safety).

*National Vaccine Program Office's (NVPO) (**)*

<http://www.cdc.gov/od/nvpo/default.htm>

Página de los CDC para coordinar e integrar actividades de las Agencias Federales de los EE.UU. en el Plan Nacional de Vacunación. Es recomendable la lectura de los

10 consejos para evaluar la información de vacunología. Acceso a noticias, registros vacunales, conceptos y preguntas frecuentes, así como al Plan Nacional de Vacunas.

*Vaccine Adverse Event Report System (VAERS) (**)*

<http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>

Página perteneciente al Food and Drug Administration (FDA) y de los CDC. Es un programa nacional de vigilancia de seguridad de las vacunas. En su página se incluye la descripción del programa, acceso on-line a VAERS, preguntas frecuentes y enlaces de interés en seguridad vacunal.

*VaccineCheck (**)*

<http://www.vaccinecheck.com/>

Web para padres, médicos y otros profesionales sanitarios de DataUnit Corporation. Diseña un calendario individualizado teniendo en cuenta la edad y el estado vacunal. Completo apartado de información sobre vacunas y una esmerada selección de enlaces clasificada por los diferentes aspectos generales y para cada vacuna

*Vacunas e inmunización de la Organización Panamericana de Salud (OPS) (**)*

<http://www.paho.org/spanish/hvp/hvi/vacunas.htm>

División de Vacunas e Inmunización (HVP) para mejorar los criterios de adopción de las políticas que rigen los programas de vacunación y promover el establecimiento de programas nacionales de vigilancia eficaces. Versión disponible en español. Con acceso a diferentes boletines y documentos técnicos (entre otros Measles Eradication: Field Guide 1999). Enlace a Biblioteca Virtual en Salud (bvs).

All the Virology on the www ()*

<http://www.virology.net/garryfavwebvacc.html>

Aporta información sobre vacunas clasificadas en diferentes apartados: general, padres, viajeros, vacunas específicas, clínicos e investigadores. Enlaces a organizaciones relacionadas con las vacunas y a grupos antivacunas.

Asociación Mexicana de Vacunología (AMV) ()*

<http://www.amv.com.mx>

Página Web oficial de la AMV con secciones de noticias, bibliografía sobre inmunizaciones, temas de interés, etcétera.

Aventis Pasteur Vacunas ()*

<http://www.aventispasteur.com>

Contiene información en español de las enfermedades vacunables y una amplia relación de referencias bibliográficas algunas de ellas accesibles en hipertexto. Acceso

a polio-vaccine.com que, además de otra información, incluye un apartado de respuestas a preguntas sobre el tema de la polio por vía de correo electrónico.

Centro de Educación de Vacunas del Childrens Hospital of Philadelphia ()*
<http://www.vaccine.chop.edu/concerns.shtml>

Página Web del Miembro de Allied Vaccine Group, tiene el objetivo de aportar información real y actualizada sobre las vacunas a los padres y profesionales. Presenta un interesante apartado de aspectos generales (Common Concerns About Vaccines), además de un amplio apartado específico de cada vacuna (A look at Each Vaccine).

Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya ()*
<http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/vacunes/index.html>

Recoge una amplia información sobre vacunas incluyendo el Manual de Vacunaciones 2000

Departamento de Salud Pública del Gobierno del Sur de Australia ()*
<http://www.dhs.sa.gov.au/pehs/Immunisation/immunisation-topics-index.htm>

Página del programa de vacunas australiano. Entre otros accesos, tiene un interesante «kit» de recursos de inmunización (3.ª edición revisada 2002).

Canadian International Immunization Initiative ()*
<http://www.cpha.ca/english/intprog/ciii/about1.htm>

Iniciativa del gobierno de Canadá en colaboración con la Asociación Canadiense de Salud Pública (CPHA) para prestar asistencia técnica a la OMS y a la UNICEF en el tratamiento de las enfermedades en niños en países en desarrollo y en la Europa Central y del Este.

Esteve Vacunas ()*
<http://www.esteve.es/EsteveFront/VAC.do>

Calendarios vacunales estatales y autonómicos actualizados, así como acceso a formatos pdf de los resúmenes del Ier Simposio Nacional de avances en vacunas.

FUNCEI ()*
<http://www.funcei.org.ar/paginas/publicaciones/comunidad/vacunas/index.htm>

Información sobre Vacunas de la Fundación del Centro de Estudios Infecciosos con una resumida información de cada vacuna tanto habituales como especiales.

ImmunizationEd.org ()*

<http://www.immunizationed.org/index.asp>

Web del Group on Immunization Education (GIE) de la Society of Teachers of Family Medicine

Immunisation de National Health Service ()*

<http://www.immunisation.org.uk/>

Además de los apartados habituales en vacunas y varias publicaciones, presenta la «Guía de inmunizaciones en la niñez» en 16 idiomas.

The Institute for Vaccine Safety ()*

<http://www.vaccinesafety.edu/>

Página de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Johns Hopkins (actualmente Escuela de Salud Pública Bloomberg). Incluye información con referencias bibliográficas y noticias de prensa. Se recomienda la compilación de información del apartado «Vaccine Info» (VIS-ACIPtable, Thimerosal Table, Pky Inserts).

MerckVaccines.com ()*

<https://www.merckvaccines.com/srv/gw/login/index.jsp>

Aporta información sobre algunas enfermedades vacunables, algunas vacunas y un apartado de noticias. Acceso al Manual Merck edición 17.

Murcia Salud ()*

<http://www.murciasalud.es/seccion.php?idsec=85&phpsessid=afe7249278375259c971c53798590b53>

Página Web de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia con información actualizada, sobre el programa de vacunaciones. Interesante apartado informativo «¿Qué desea saber?» y el de los calendarios de vacunaciones

National Coalition for Adult Immunization (NCAI) ()*

<http://www.nfid.org/ncai/>

Integrada por más de 130 organizaciones de los EE.UU. presenta enlaces a muchas de ellas que constituyen la práctica totalidad de las instituciones públicas y privadas de la vacunología en América.

National Vaccine Injury Compensation Program (VICP) ()*

<http://www.hrsa.gov/osp/vicp>

Página del Departamento de Sanidad de los EE.UU. Con información disponible en español. El VICP se creó para garantizar un suministro de vacunas adecuado,

estabilizar los costos de las mismas, así como para establecer y mantener un foro eficiente y accesible para aquellas personas que se supone que han sido damnificadas por la aplicación de vacunas en la infancia.

Parents of Kids with Infectious Diseases ()*
<http://www.pkids.org/index2.htm>

Organización integrada en Allied Vaccine Group que presenta información de unas pocas enfermedades (citomegalovirus, hepatitis, herpes, SIDA y tuberculosis) y una mayor cantidad de información sobre vacunas y aspectos generales de las mismas. De especial interés es el apartado sobre la hepatitis en la infancia, disponible en español.

Sabin Vaccine Institute ()*
<http://www.sabin.org>

Es una organización sin ánimo de lucro dedicada a continuar la labor del Dr. Albert Sabin, financiada parcialmente por la Fundación Gates.

Walter Reed National Vaccine Healthcare Center Network ()*
<http://160.151.186.52/VHC/index.htm>

Web de vacunas fruto de la colaboración de CDC y el departamento de Defensa de Estados Unidos

Revistas electrónicas en la Web

Internet ha revolucionado las formas de comunicación científica. Hasta hace poco el acceso a las revistas científicas, que son la principal fuente de información para los profesionales sanitarios, era muy restringido al estar su utilización centralizada en las bibliotecas de los Centros de cierta entidad, teniendo los profesionales acceso directo a un número muy limitado de publicaciones. Hace pocos años el profesional sanitario estaba suscrito a un pequeño número de publicaciones de su especialidad, las cuales leía regularmente, pero para el acceso a otras revistas no suscritas acudía a la biblioteca donde para revisar algún tema tenía acceso a Medline (bien en la versión CD-ROM o por conexión on-line), algunos artículos los encontraba en su biblioteca teniendo que encargar el resto a un proveedor externo. Con la difusión de Internet esto ha cambiado radicalmente tanto en el coste, como en el tiempo consumido y en la cantidad de información disponible. Esta variación en la posibilidad de acceso ha sido aún más espectacular en la atención primaria que en la especializada.

En la actualidad la práctica totalidad de las revistas médicas tienen, además de la impresa, una versión electrónica y dan acceso gratuito a los sumarios, muchas a los resúmenes y también algunas a los textos completos. Es así mismo cada vez más fre-

cuenta que ofrezcan la posibilidad de recibir por correo electrónico el índice del número que se publica, incluso días antes de disponer de la edición impresa (alerta bibliográfica).

Existen diferentes páginas Web que listan multitud de revistas (Tabla 3). Algunas son editoriales que dan acceso a las editadas por su grupo y otras son servicios multieditoriales. Se han seleccionado un total de 53 revistas (Tabla 4) que componen el número de revistas de mayor interés en vacunología que se revisan de manera sistemática por un grupo de expertos de la AEV y que mensualmente se publican en el apartado de bibliografía comentada de su página Web (www.aev.es).

Tabla 3. Sistemas de acceso a revistas médicas

Título revista y Dirección URL	Comentario
APLine http://www.atheneum.doyma.es/socios/biblio/apline_main.htm	Artículos de las revistas de Doyma de Atención Primaria
BMC (Biomed Central) http://www.biomedcentral.com	Revistas electrónicas con acceso libre a texto completo
Directorio de revistas españolas de Ciencias de la Salud http://www.isciii.es/paginas/bnacs/bvs/e/directorio.html	Biblioteca Virtual en Salud. Directorios
EBSCO (Electronic Journal Service) http://ejournals.ebsco.com/home.asp	Miles de revistas electrónicas de cientos de editores
Ecuamedic http://www.ecuamedic.cjb.net/	Enlace a 220 revistas accesibles a texto completo de forma gratuita
Exeter Medical Library (Electronic Journals) http://www.ex.ac.uk/library/eml/ejournal.html	Revistas electrónicas a texto completo
Free Medical Journals http://www.freemedicaljournals.com/index.htm	En la que se indexan la práctica totalidad de revistas que permiten el acceso gratuito a texto completo. Las revistas se clasifican por idioma y orden alfabético. Dispone de Servicio de alerta.
HighWire Press-FreeOnline Full-text Articles http://highwire.stanford.edu/	(Library of the Sciences and Medicine). A fecha 30/10/03 contiene 566.532 artículos de acceso libre a texto completo de un total de 10.336.917.
Infodoctor http://www.infodoctor.org/revis.htm	Con acceso a más de 3000 revistas

Tabla 3 (continuación)

Título revista y Dirección URL	Comentario
Librería Mulford http://www.mco.edu/lib/instr/libinsta.html	Aporta las normas de publicación de la mayoría de las revistas médicas y enlaces a las mismas.
MD Consult Elsevier Science http://www.mdconsult.com	Aporta las normas de publicación de la 2médicas on-line.
MedBio World http://www.sciencekomm.at/	Con 25.000 enlaces, incluyendo todas las revistas y asociaciones médicas.
Medibooks http://www.medibooks.es/links.asp	Más de 85.000 referencias bibliográficas. Se pueden realizar búsquedas por autores, por títulos y por palabras clave.
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext_noprov.html	Acumula todas las revistas indexadas en Medline que disponen de página Web.

Tabla 4. Listado de revistas recomendadas en Vacunología

Revista	Dirección URL
American Journal of Epidemiology	http://aje.oupjournals.org
American Journal of Infection Control	http://apic.org/ajic/
American Journal of Public Health	http://www.ajph.org/
Anales Españoles de Pediatría	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.salta_a_ultimo?pident=37
Archives of Diseases in Childhood	http://adc.bmjournals.com/adccurrent.shtml
Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine	http://archpedi.ama-assn.org/
Atención Primaria	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13036726
Boletín Epidemiológico Semanal (CNE)	http://193.146.50.130/
British Medical Journal (BMJ)	http://bmj.com/
Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire	http://www.invs.sante.fr/beh/
Bulletin of the World Health Organization	http://www.who.int/bulletin/
Canada Communicable Disease Report (CCDR)	http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/masth_e.html

Tabla 4 (continuación)

Revista	Dirección URL
Canadian Journal of Infectious Diseases	http://www.pulsus.com/Infdis/index.htm
Communicable Disease Report (CDR)	http://www.hpa.org.uk/cdr/default.htm
Clinical Infectious Diseases (CID)	http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/
Clinical Microbiology Reviews	http://cmr.asm.org/
Emerging Infectious Diseases Journal	http://www.cdc.gov/ncidod/eid/index.htm
Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.salta_a_ultimo?timedummy=25509121220023022&pident=28
Epidemiology and Infection	http://www.journals.cup.org/bin/bladerunner?REQU-NIQ=1031835223&REQSESS=4112067&116000REQEVENT=&REQSTR1=HYG&REQAUTH=0
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	http://link.springer.de/link/service/journals/10096/contents/tfirst.htm
European Journal of Pediatrics	http://link.springer.de/link/service/journals/00431/index.htm
European Journal of Public Health	http://www3.oup.co.uk/eurpub/
Eurosurveillance Weekly and Monthly	http://www.eurosurveillance.org/index-03.asp
Expert Review of Vaccines	http://www.future-drugs.com/publication.asp?publicationid=6
Gaceta Sanitaria	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.indice_revista?pident_revista_numero=13001903
Infection	http://link.springer-ny.com/link/service/journals/15010/
Infection and Immunity	http://intl-iai.asm.org/
Infection Control and Hospital Epidemiology	http://www.ichejournal.com/
Infectious Diseases Clinics of North America	http://www.empublications.com/series/clinics.cfm
Infectious Diseases in Children (IDC)	http://idinchildren.com/
Immunology and Cell Biology	http://www.blackwellpublishing.com/journals/icb/
International Journal of Infectious Diseases	http://www.isid.org/publications/ijid/vol_6/num_1/
International Journal of Epidemiology	http://www.ije.oupjournals.org/
Journal of Clinical Microbiology	http://intl-jcm.asm.org/

Tabla 4 (continuación)

Revista	Dirección URL
Journal of Infection	http://www.harcourt-international.com/journals/jinf/previous.cfm?art=jinf.2002.1069
Journal of Viral Hepatitis	http://www.blackwell-synergy.com/servlet/useragent?func=synergy&synergyAction=showTOC&journalCode=jvh&volume=9&issue=6&year=2002&part=null
Journal of Infectious Diseases	http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/home.html
Journal of Pediatrics	http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&searchDBfor=home&id=pd
Journal of the American Medical Association (JAMA)	http://jama.ama-assn.org/
Lancet	http://www.thelancet.com/
Lancet Infectious Diseases	http://infection.thelancet.com/home
Medicina Clínica (Barc)	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.salta_a_ultimo?timedummy=25509121420020416&pident=2
Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR)	http://www.cdc.gov/mmwr/
Nature	http://www.nature.com/
New England Journal of Medicine (NEJM)	http://content.nejm.org/
Pediatric Infectious Disease Journal (PIDJ)	http://www.pidj.com/
Pediatrics	http://www.pediatrics.org/
Revista Española de Pediatría	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.indice_revista?pident_revista_numero=13001918
Revista Española de Salud Pública	http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_serial&pid=1135-5727&lng=en&nrm=iso
Science	http://www.sciencemag.org/
Seminars in Pediatrics Infectious Diseases	http://www.us.elsevierhealth.com/product.jsp?isbn=10451870
Vaccine	http://www.elsevier.nl/locate/vaccine
Vacunas, Investigación y práctica	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.salta_a_ultimo?timedummy=25509121420021109&pident=72
Weekly Epidemiological Record (WER)	http://www.who.int/wer/

Servicios de alertas bibliográficas y noticias médicas

Hasta ahora se ha resumido la manera de acceder a las revistas electrónicas centradas básicamente en una búsqueda específica (revista, tema...), pero para una consulta sistemática de todo lo publicado en las revistas de un determinado tema o especialidad, cada vez más los editores disponen del servicio de alerta bibliográfica. Así la editorial Doyma, editora de la única revista monográfica de vacunas en idioma español (Vacunas, investigación y práctica), dispone de Mail-Alert con el que semanalmente envía la información que se haya seleccionado al realizar el registro y definir el perfil del usuario. El grupo editorial del British Medical Journal (BMJ), a través de su Customised@lerts, envía semanalmente el índice o artículos también definidos en el perfil establecido a la hora del registro en esta opción. Muchas otras editoriales que ofrecen este servicio se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Alertas bibliográficas de las revistas de interés en vacunología

Título revista / Editorial	Dirección URL
Academic Press	http://www.apnet.com/journals/
Blackwell Science	http://www.blackwellpublishing.com/ealerts/
British Medical Journal Publishing	http://www.bmjpub.com/
Cambridge University Press	http://www.journals.cambridge.org/
CCDR (Canada Communicable Diseases Report)	http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/
Doyma Mail Alert	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/alert.alta
Elsevier Science	http://www.elsevier.com/
Eurosurveillance	http://www.eurosurveillance.org/index-03.asp
INAHTA	http://www.inahta.org/
Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR)	http://www.cdc.gov/mmwr/
Munksgaard Journals	http://www.munksgaard.dk/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/whatsnew/subscription.aspx
Oxford University Press	http://www3.oup.co.uk/jnls/
Springer LINK ALERT	http://link.springer.de/alert/as-sub.htm
Synergy	http://www.blackwell-synergy.com/
Weekly Epidemiological Record (WER)	http://www.who.int/wer/

Otra opción, que nos facilita ampliar el abanico de las posibilidades de búsqueda por un lado y precisar mejor la obtención de los artículos de nuestro interés, es a través de servicios de alerta multieditorial que aportan información de muchas publicaciones de múltiples editoras o búsquedas prediseñadas en bases de datos (Tabla 6). Por último, además de la información científica, es de interés el apartado de noticias de muchas instituciones que se encargan de enviarla, con lo que se puede estar al día sin demasiado esfuerzo. En la Tabla 7 se presenta un listado de organizaciones y el correspondiente Web donde puede suscribirse este servicio y en la Tabla 8 se resumen las alertas favoritas a juicio de los autores.

Tabla 6. Servicios de alerta multieditorial

Servicios / Dirección URL	Comentarios
Amedeo http://www.amedeo.com/	Puede realizarse la selección por temas: el n.º 1 Enfermedades infecciosas; el apartado D, vacunas
Asociación Española de Vacunología (AEV) http://www.aev.es	Subscripción al boletín de noticias de AEV. Informa mensualmente a los suscriptores de la edición del apartado de bibliografía comentada y el tema del mes.
BioMail http://biomail.sourceforge.net/biomail/	Búsqueda automática en artículos recientes de la base de datos PubMed Medline
Doyma http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/alert.alta	Semanal. Permite personalizar la información a recibir.
Infotrieve http://www3.infotrieve.com/toc/main.asp	Ofrece la posibilidad de recibir los índices de miles de revistas
Infodoctor (Servicio de alerta bibliográfica) http://infodoctor.org/alerta	Permite recibir periódicamente (perioricidad a elegir) el resultado de las búsquedas que se hayan preestablecido
Ingenta http://www.ingenta.com/	Con más de 15 millones de artículos de veintiocho mil publicaciones diferentes
Journal Abstract Delivered Electronically (JADE) http://www.biodigital.org/jade/	Revisión semanal de Medline. Se puede realizar selección por temas o revistas.
Medfetch http://medfetch.com/	Ofrece resultados en diferentes idiomas, incluido el español
PubCrawler http://www.pubcrawler.ie/	Servicio de alerta de PubMed y GenBank
WebMedLit http://www.ovid.com/site/index.jsp	Acceso a miles de las más influyentes revistas y bases de datos.

Tabla 7. Servicios de noticias médicas de interés en vacunología

Título revista / Dirección URL	Comentarios
Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria http://www.aepap.org	Boletín Informativo mensual
Asociación Española de Vacunología (AEV) http://www.aev.es	Avisa mensualmente a los suscriptores de su página Web de la nueva edición del apartado de noticias y bibliografía comentada.
American Medical News(Amednews.com) http://ama-assn.org/amednews	Sistema semanal de noticias de los temas seleccionados
Biomednet Magazine-E-Mail Alerts http://news.bmn.com/alerts	Suscripción a diferentes temas específicos en biociencias
Diario Médico http://diariomedicowas.recoletos.es/servlet/com.recoletos.diariomedico.newsletters Controlador	Se puede conseguir el resumen de titulares o newsletter de Diariomedico.com gratuitamente por correo electrónico con la periodicidad que se elija (diaria o semanal)
Doctor's Guide http://www.docguide.com	Actualizaciones por e-mail de las áreas elegidas
Doyma. Mail-Alert http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/alert.alt	Selección diaria de noticias, procedentes fundamentalmente de Jano on-line. Posee novedades aparecidas en la Web de Doyma. El sistema le permite personalizar la información a recibir.
El Médico interactivo. Titulares por E-Mail http://www.elmedicointeractivo.com/titulares_email.php	Titulares de las noticias aparecidas en el Médico Interactivo, con la periodicidad deseada
FreeMedicalJournals.com http://www.freemedicaljournals.com/html/esp.htm	Más de 990 revistas de acceso gratuito. Incluye un amplio apartado de revistas en español
HighWire. http://highwire.stanford.edu/	Biblioteca de ciencias y medicina.acceso gratuito a texto completo de la selección realizada.
Infodocto. Información Médica http://www.infodoctor.org/www/cos.htm	Servicio de noticias de carácter periodístico soportado por Doyma
IAC Express de Immunization Action Coalition http://www.immunize.org/express	Mensajes periódicos por e-mail de las mas importantes noticias de la vacunología.
Immunization Newbriefs. National Network for Immunization Information. (Nnii) http://www.immunizationinfo.org	Ofrece lunes, miércoles y viernes una excelente selección de noticias de vacunas, ofreciendo un resumen de las mismas

Tabla 7 (continuación)

Título revista / Dirección URL	Comentarios
Elmundosalud.com http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/	Todas las noticias diariamente
Newsletter de l'Institut Pasteur http://www.pasteur.fr/pasteur/newsletter.html	Todos los meses se recibe la actualidad científica del Instituto (investigaciones, conferencias...)
Population and Public Health Branch (PPHB) http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/new_e.html	Mantiene on-line las más interesantes noticias de los últimos 2 meses
Reuters Health http://www.reutershealth.com/index_es.html	Noticias médicas para profesionales de la Medicina, Versión en español

Tabla 8. Nuestras alertas favoritas

Título revista	Dirección URL
Canada Communicable Diseases Report (CCDR)	http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/
Doyma Mail Alert	http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/alert.alta
Eurosurveillance	http://www.eurosurveillance.org/index-03.asp
Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR)	http://www.cdc.gov/mmwr/
Weekly Epidemiological Record (WER)	http://www.who.int/wer/
Infodoctor (Servicio de alerta bibliográfica)	http://infodoctor.org/alerta
El Médico interactivo-Titulares por E-Mail	http://www.elmedicointeractivo.com/titulares_email.php
IAC Express. Immunization Action Coalition	http://www.immunize.org/genr.d/ntn.htm
Immunization Newbriefs. National Network for Immunization Information. (Nnii)	http://www.immunizationinfo.org
elmundosalud.com	http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/
Population and public Health Branch (PPHB)	http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/new_e.html

Guías y manuales de vacunas en Internet

Otra documentación importante y útil en vacunología disponible en Internet son las guías y manuales de vacunas. Se realiza un breve comentario sobre los mismos y una clasificación por estrellas, según el criterio subjetivo de valoración reali-

zado por los autores. Los comentarios que se realizan en el apartado de Webs de vacunas relativos a la subjetividad de la selección y clasificación son igualmente válidos en este apartado.

*The Australian Immunisation Handbook 8.^a edition 2003 (***)*
<http://immunise.health.gov.au/handbook.htm>

Perteneiente al Programa Nacional de Inmunización del Gobierno Australiano, está distribuida en tres partes, en la primera trata de los procedimientos y calendario habitual, en la 2.^a de la vacunación de poblaciones especiales (aborígenes) y en la 3.^a parte se comenta cada vacuna (29 enfermedades) y finalmente dispone de apéndices.

*Canadian Immunization Guide 6.^a edición 2002 (***)*
<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/index.html>

Adecuada, práctica y actualizada guía que en 274 páginas con 6 apartados de aspectos generales, calendarios, vacunas específicas, inmunización pasiva, vacunación de personal sanitario y de viajeros aporta toda la información necesaria. Excelente formato y presentación.

*Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases.
The Pink Book (7.^a edición, febrero 2003) (***)*
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink>

Muy buena edición del clásico manual de los CDC con 3 capítulos de aspectos generales (principios, recomendaciones generales y estrategias) y 16 capítulos de vacunas específicas. Se puede acceder a la versión original (completa con diapositivas), simplificada (sin diapositivas), o ambas en formato pdf o versión txt.

*Immunisation Handbook 2002 del Departamento de Sanidad de Nueva Zelanda (***)*
<http://www.moh.govt.nz/publications/immunisationhandbook2002>

Actualización de la anterior edición de 1996. Compendio de vacunología de 314 páginas, incluye inmunización pasiva en 19 capítulos (15 de vacunaciones específicas). Accesos en formatos pdf ó html.

*The Jordan Report 20th Anniversary. Accelerated Development of Vaccines 2002 (***)*
<http://www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines/jordan20/>

Informe del NIAID del Departamento de Sanidad y Servicios Humanos de EE.UU.. Consta de 10 artículos generales de gran interés que van desde la historia de las vacunas pasando por los «10 descubrimientos más importantes en vacunas» hasta los aspectos económicos. Presenta el informe de la actualización en cada vacuna clasificada por tipo de microorganismo y 9 interesantes apéndices.

*National Partnership for Immunization (NPI).
Reference Guide on Vaccines and Vaccine Safety (***)*
<http://www.partnersforimmunization.org/guidebook.html>

Práctica guía de 113 páginas que además de aspectos generales del sistema federal americano de regulación, vigilancia y evaluación tiene un capítulo específico para cada vacuna (incluidas las no sistemáticas) y un amplísimo capítulo sobre seguridad vacunal. En cada capítulo, revisión de gran calidad de los Webs recomendados.

*Guía práctica de vacunaciones 2002 (**)*
<http://www.vacunas.net/guia2002.htm>

Guía de bolsillo de la Fundación para el Estudio de la Infección (FEI) que en 10 capítulos y de manera resumida aporta información de los aspectos sustanciales de la vacunación.

*Guía de Enfermería Práctica de Vacunaciones para Enfermería (**)*
<http://www.vacunas.net/guia2003.htm>

Guía de la Fundación para el Estudio de la Infección (FEI), que en diez capítulos y anexos recorre todos los apartados de las vacunas con especial precisión en los aspectos de mayor interés para los profesionales de enfermería

*Immunisation. 3.ª edición 2000 (**)*
http://immunise.health.gov.au/uci_2.pdf

Departamento de Sanidad Australiano. Se trata de una guía dirigida a padres de 65 páginas a todo color y excelente presentación que de manera resumida aborda todas las vacunas del calendario vacunal y los aspectos generales de interés para los padres y familiares

*Immunisation against Infectious Disease 1996. «The Green Book» (**)*
<http://www.doh.gov.uk/greenbook/index.htm>

Guía del Departamento de Salud del Reino Unido. Aunque la edición es de 1996, se encuentra accesible en Internet desde noviembre de 2002. Es un clásico de las vacunas elaborado por el Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI).

*Immunisation Guidelines. Ireland 2002 (**)*
<http://www.ndsc.ie/d433.PDF>

Guía de vacunas de 161 páginas realizada por el National Immunisation Advisory Committee del Colegio de Médicos de Irlanda, cuenta con una información actualizada que consta de 19 capítulos, 15 de ellos específicos de cada vacuna

*Immunisation Myths and Realities. 3.^a edition 2001 (**)*

http://immunise.health.gov.au/myths_2.pdf

Guía de 43 páginas para los profesionales del Departamento de Sanidad Australiano. Aporta argumentos para dar respuesta a las críticas a la vacunación.

*Immunisation Resource Kit (**)*

<http://www.dhs.sa.gov.au/pehs//immunisation/immunisation-kit02.pdf>

Del programa de vacunación del Sur de Australia. Documento en formato pdf (3.^a edición 2002) que en 164 páginas recoge desde los aspectos legales a información para profesionales y población, pasando por una completa ficha de cada enfermedad vacunable.

*Manual de Vacunaciones de Adultos 2003 (**)*

<http://www.fisterra.com/vacunas/>

Libro electrónico de acceso libre. Adecuada guía de la vacunología del adulto con una interesante contenido e iconografía.

*State of the World's Vaccines and Immunization. OMS 2002 (**)*

<http://www.who.int/vaccines/en/sowvi2002.shtml>

La primera edición fue publicada en 1996. Pone de relieve los progresos en vacunación desde los años 90. Refleja también el desarrollo e introducción de nuevas vacunas. Tiene disponible el sumario en español. Documento completo en inglés y francés.

A new guide to childhood immunisation (National Health Service) ()*

<http://www.immunisation.org.uk/immtranslations.html>

Guía destinada a los padres con niños hasta la edad de los 15 meses. Consta de 24 páginas y esta editada en 16 idiomas presentando una explicación general sobre las inmunizaciones que se administran a los bebés y a los niños en su primera infancia para la prevención de las enfermedades.

Guía de vacunación del Dr. Carlos A. Köbler ()*

<http://www.guiadevacunacion.com.ar/index.html>

Guía en español que incluye 18 enfermedades (agente etiológico, epidemiología, clínica, situación en América) y sus vacunas (indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y calendario argentino). Buen apartado de enlaces.

Manual de vacunaciones 2000 del Departamento de Sanitat i Seguretat Social de Catalunya ()*

<http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/pdf/manvacuna.pdf>

Manual de vacunas que repasa los aspectos generales de las vacunaciones y las vacunas específicas incluyendo también las no sistemáticas.

Manual de Vacunas del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco ()*
http://www.euskadi.net/sanidad/salud/vacunas_c.htm

Manual de vacunas del año 2001 con 150 páginas en formato pdf.

Buscadores y bases de datos biomédicas

Internet ha revolucionado el acceso de los profesionales sanitarios a la información médica, en especial al facilitar el uso de buscadores y bases de datos médicas donde se acumulan ordenadamente de una manera sistematizada, por lo que es posible acceder a la información de ingentes cantidades de artículos según criterios de búsqueda. Ya antes de la era Internet, se hizo necesaria la elaboración de obras de referencia (índices) para facilitar la gestión de la información; los más conocidos y utilizados fueron Index Medicus y Excerpta Médica. Con el aumento de la información disponible y el desarrollo tecnológico de los últimos 30 años esos índices dieron lugar a su versión computarizada que son Medline y Embase respectivamente. Para poder obtener el rendimiento adecuado, la utilización de las bases de datos debe hacerse con la aplicación de un método adecuado. Estas bases de datos pueden ser de carácter general como Medline o pueden ser específicas de patologías o especialidades concretas. Aunque muchas de las bases de datos disponibles son referenciales ofreciendo la cita bibliográfica del documento original, cada vez es más habitual encontrar bases con el texto completo del documento e incluso hipertexto de los artículos donde se cita el trabajo a partir de la publicación, con lo que pasamos de «explorar el pasado a buscar en el futuro».

Medline es la base de datos médica más universal producida por la National Library of Medicine (NLM). La consulta desde el servidor de la NLM es gratuita desde 1997 y contiene las referencias bibliográficas de los artículos publicados en las revistas médicas desde el año 1966 y los datos básicos del artículo que permiten su recuperación. Desde 1975 dispone de resúmenes del 75% de los millones de artículos que recopila. Hay un acceso principal a Medline: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/medline.html>). Da acceso vía Web a más de 11 millones de «abstrats» y citas de 4.300 revistas y enlaces a más de 2.000 páginas Web que poseen el acceso a texto completo. Además muchas Webs médicas presentan enlaces a Medline y otras bases de datos.

En cuanto a la base de datos EMBASE aunque menos utilizada en nuestro medio es también una extensa base, de similar extensión a Medline. Se puede acceder a EMBASE en: <http://www.sciencedirect.com/science/search/database/embase> (requiere suscripción).

Para la recuperación de la información contenida en Internet cada vez se utilizan más las herramientas de carácter general que incluyen los motores de búsqueda, índices y directorios. Entre los primeros se encuentran Altavista, FAST y Google y entre los segundos Yahoo, Lycos y Terra. En la actualidad ya sucede y sobre todo ocu-

rirá en el futuro que estas herramientas no serán capaces de enfrentarse al enorme crecimiento de la información por lo que serán necesarias herramientas de 2.^a generación: volcadores, multibuscadores, agentes trazadores y mapeadores.

Se comentan a continuación algunos buscadores y bases de datos con información de interés:

Biomed. www.biomednet.com

Aporta un buscador evaluado de Medline desde 1996, además de bases de datos propias. Bueno y rápido dando acceso por las diferentes posibilidades de tema, artículo, autor, publicación. Interesante apartado de nuevos hallazgos.

Centers for Diseases Control and Prevention. www.cdc.gov/search.htm

Muy buen buscador de los CDC, que además da acceso a la propia información de CDC, incluyendo el Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR) y Emerging Infectious Diseases.

The Cochrane Library. <http://www.cochrane.org/>

Base de datos de medicina basada en la evidencia.

Consejo General de Colegios Farmacéuticos. <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

Eurosurveillance. <http://www.eurosurveillance.org>

Con información disponible en español y acceso a Eurosurveillance Weekly con las referencias en hipertexto accesibles desde ese mismo documento. Enlaces con boletines nacionales y buscador.

Guía de Internet en Atención Primaria. <http://www.uib.no/isf/guide/journal.htm>

Con acceso a las revistas más importantes para la atención primaria.

Healthatoz. <http://www.healthatoz.com>

Buena fuente de información accesible por especialidades o patologías. Contiene desde boletines de noticias hasta una agenda de congresos y «chats».

Healthfinder. <http://www.healthfinder.gov>

Buscador del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., coordinado por la Oficina de Prevención de Enfermedades y Promoción de la Salud (ODHA). Guía de Internet para consumidores con información confiable de la salud, que ha sido cuidadosamente revisada y que proviene de más de 1.800 agencias gubernamentales, organizaciones sin ánimo de lucro y universidades.

Instituto Karolinska. http://www.kib.ki.se/index_en.html

Página muy completa con buscador, bases de datos, revistas electrónicas y enlaces en biomedicina.

Medworld Research Corner Journal. http://medworld.stanford.edu/research_journals.html

Una amplia lista de diarios y revistas médicas en Internet.

Ovid. <http://www.ovid.com/site/index.jsp>

Ofrece acceso a las mejores revistas médicas en Internet, clasificadas en especialidades y con un rápido buscador.

Red IRIS. <http://www.rediris.es>

Múltiples accesos de direcciones en España. Muy recomendable como hoja general de Internet.

Algunos portales sanitarios y páginas Web ofrecen clasificados muchos de los buscadores, como por ejemplo:

Apline. <http://www.atheneum.doyma.es/>

Potente buscador de artículos publicados en 12 revistas de Doyma de ámbito de la medicina de Atención Primaria. La búsqueda puede realizarse en función de distintos criterios de clasificación.

Fisterra. <http://www.fisterra.com>

Ofrece enlaces a multitud de buscadores clasificados como generales o médicos en inglés o español. Base de datos del Colegio de Farmacéuticos, Medline-PubMed., etc.

GeneralPediatrics.com. <http://www.generalpediatrics.com>

De la Universidad de Iowa. Es una biblioteca digital que funciona como fondo documental integrado por enlaces ordenados por temas que derivan a otras páginas de instituciones científicas relevantes. Acceso libre y gratuito a todos los recursos.

El médico interactivo <http://www.medynet.com/elmedico/internet/index.htm>

Ofrece buscadores médicos o generales (sección medicina) ofrece acceso al Directorio Médico Español (DIME).

Saludalia. http://www.saludalia.com/Saludalia/web_saludalia/index.jsp

Portal de Salud, enfermedades y consejos médicos con un buscador («explorador de salud») que selecciona y guarda las búsquedas seleccionadas.

Instituciones Sanitarias en la Web

En este apartado se presentan las páginas Webs seleccionadas de Instituciones Sanitarias clasificadas en 2 apartados, España (Tabla 9) y resto del mundo (Tabla 10). Cada uno de los apartados incluye a la vez 2 sub-apartados, en España, organismos autonómicos y estatales y en el resto, nacionales o supranacionales.

Tabla 9. Páginas Web de Organismos e Instituciones Oficiales de España

Ámbito estatal Dirección URL	Ámbito autonómico Dirección URL
Ministerio de Sanidad y Consumo. http://www.msc.es	Consejería de Bienestar Social y Sanidad de Melilla http://www.camelilla.es/
Agencia Española del Medicamento. http://ww1.msc.es/agemed/	Consejería de Salud y Servicios Sanitarios de Asturias http://www.princast.es
Agencia de Protección de Datos http://www.agpd.es/index.php	Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha http://www.jccm.es/gobierno/c-sanida.htm
Centro Nacional de Epidemiología (CNE) http://cne.isciii.es/	Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid http://www.comadrid.es/sanidad/
Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos - OMC http://www.cgcom.org	Consejería de Sanidad y Bienestar Social - Junta Castilla y León http://www.jcyl.es/
Instituto de Salud Carlos III (isciii) http://www.isciii.es/	Consejería de Sanidad y Consumo de Extremadura http://www.juntaex.es/consejerias/syc/home.html
	Consejería de Sanidad y Consumo de las Islas Baleares http://www.caib.es
	Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de La Rioja http://www.larioja.org
	Consejería de Sanidad, Consumo y Deportes de Ceuta http://www.ciceuta.es/consejerias/csj-sanidad/sanidad.htm
	Consejería de Sanidad, Consumo y Servicios Sociales de Cantabria http://www.csanidadcantabria.com/sanidad2/index.html
	Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/Du1/index.html
	Departamento de Sanidad / Osasun Saila del Gobierno Vasco http://www.euskadi.net/sanidad
	Departamento de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de Aragón http://www.aragob.es/san/sanidad.html

Tabla 9 (continuación)

Ámbito estatal Dirección URL	Ámbito autonómico Dirección URL
	Institut Català de la Salut http://www.gencat.net/ics/
	Portal de Salud de la Junta de Andalucía http://www.juntadeandalucia.es/salud/principal/
	Portal Sanitario de la Región de Murcia http://www.murciasalud.es/
	Servicio Andaluz de Salud http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/
	Servicio Canario de Salud http://www.gobcan.es/sanidad/scs/index.htm
	Servicio Catalán de Salud (SCS) http://www10.gencat.net/catsalut/cat/index.htm
	Servicio de Información Epidemiológica de Cantabria http://www.csanidadcantabria.com/epidemiologia/index.html
	Servicio Gallego de Salud (SERGAS) http://www.sergas.es/gal/default.asp
	Departamento de Salud. Gobierno de Navarra http://www.cfnavarra.es/SALUD/
	Servicio Navarro de Salud. Osasunbidea http://www.cfnavarra.es/snso/
	Conselleria de Sanitat. Generalitat de Valencia http://www.san.gva.es/
	Servicio Vasco de Salud. Osakidetza http://www.osakidetza-svs.org/

Tabla 10. Páginas Web de Organismos e Instituciones del resto del Mundo. Excluido España

Supranacionales	Nacionales
La Unión Europea en línea http://europa.eu.int/	Centers for Disease Control and Prevention. Departamento de Sanidad de EE.UU. http://www.cdc.gov
United Nations Children's Fund (UNICEF) http://www.unicef.org	Health Canada on-line www.hc-sc.gc.ca
Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos http://www.emea.eu.int	Departamento de Sanidad del Reino Unido www.doh.gov.uk
Organización Mundial de la Salud (OMS) http://www.who.int	National Health Service del Reino Unido http://www.nhs.uk
Naciones Unidas (NU) http://www.un.org/	Escuela Nacional de Salud Pública. Francia. www.ensp.fr
Organización Panamericana de la Salud (OPS) http://www.paho.org/	N. Ireland Health and Personal Social Services http://www.n-i.nhs.uk/
Scotland's Health on the Web (SHOW) http://www.show.scot.nhs.uk/	

Sociedades científicas profesionales en la Web

Se incluyen en este apartado las páginas Web de las sociedades científicas (profesionales) que tienen relación con la vacunología. Fundamentalmente se revisan las áreas de la Pediatría, Medicina Preventiva, Atención Primaria, Epidemiología y Salud Pública y se clasifican según su ámbito de influencia en españolas (Tabla 11) y del resto del mundo (Tabla 12).

Tabla 11. Páginas Web de Sociedades Científicas y Profesionales en España de interés en el ámbito de la Vacunología

Sociedades científicas y profesionales en España	
Asociación Española de Vacunología (AEV) http://www.aev.es	Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene http://www.mpsp.org
Asociación Española de Pediatría (AEP) http://www.aeped.es	Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) http://www.sespas.es/indice.html
Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP) http://www.aepap.org	Sociedad Española de Epidemiología (SEP) http://www.cesga.es/SEE

Tabla 11 (continuación)

Sociedades científicas y profesionales en España	
Sociedad de Webmasters Sanitarios http://www.webmastersanitarios.org/	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC) http://www.semfyec.es/
Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA) http://www.secalidad.org/	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) http://www.seimc.org/dcha.htm
Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP) http://www.sefap.org/	Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN) http://www.semergen.es
Sociedad Española de Informática de la Salud (SEIS) http://www.seis.es/	

Tabla 12. Páginas Web de Sociedades Científicas y Profesionales de otros países (excluido España) de interés en el ámbito de la Vacunología

Sociedades científicas y profesionales de otros países (excluido España)	
Canadian Paediatric Society (CPS) http://www.cps.ca	American Nurses Association http://www.nursingworld.org
Asociación Latinoamericana de Pediatría http://www.alape.org	Pediatrics Infectious Diseases Society (PIDS) http://www.pids.org
American Academics of Pediatrics (AAP) www.aap.org/	Asociación Mexicana de Vacunología (AMV) http://www.amv.com.mx/
American Medical Association (AMA) www.ama-assn.org/	American Academy of Family Physicians (AAFP) http://www.familydoctor.org
Canadian Medical Association (CMA) http://www.cma.ca	American College Health Association (ACHA) http://www.acha.org
The Royal College of General Practitioners http://www.rcgp.org.uk/	American College of Physicians American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM) http://www.acponline.org/aii/
Red Internacional de Agencias para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias www.inahta.org	American Pharmaceutical Association (APhA) http://www.aphanet.org/pharmcare/ImmunizationInformation.htm
Infectious Diseases Society of America (IDSA) http://www.idsociety.org/	Canadian Infectious Disease Society (CIDS) http://cids.medical.org

Industria farmacéutica

Se presenta un listado de los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o distribuidores de vacunas (Tabla 13). En caso de disponer de página Web específica de vacunas en España y a nivel internacional se han incluido los dos enlaces. Así mismo en los casos en que presentan una página Web de vacunas que ha merecido ser incluida en el apartado de las páginas Web de vacunas anteriormente comentado, además de incluirla en éste se remite al lector al comentario de aquel apartado.

Tabla 13. Páginas Web de las Industrias Farmacéuticas de Vacunas

Laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o distribuidores de vacunas	
Fabricantes Europeos de Vacunas http://www.evm-vaccines.org/about.htm	Chiron Corporation http://www.chiron.com/
Aventis Pasteur http://www.us.aventispasteur.com/	GlaxoSmithKline (GSK) http://www.worldwidevaccines.com/
Aventis Pasteur MSD http://www.apmsd.com	Merck http://www.merckvaccines.com/srv/gw/login/index.jsp
MedImmune, Inc. http://www.aviron.com/	Wyeth Vaccines http://www.vaccineworld.com/wv_home.asp
Baxter http://www.baxtervaccines.com/sixcms/list.php?page=index1	Solvay Pharma España http://www.solvaypharma.es
Berna http://www.bernabiotech.es	Solvay http://solvay.com
Berna Biotech AG http://www.bernabiotech.com/	Esteve http://www.esteve.es/EsteveFront/VAC.do
BioMerieux http://www.biomerieux.com/biomerieux.html	Grupo Farmacéutico Leti http://www.leti.com/espanol/index.htm
GlaxoSmithKline (GSK) http://www.gsk.com/index.htm	Wyeth España http://www.wyeth.es/home.html

Grupos críticos con la vacunación

Muchas organizaciones e individuos ofrecen páginas Web con información en contra de las vacunas (Tabla 14). Todos los comentarios realizados en los apartados anteriores, en cuanto a la calidad de la información biomédica en Internet, es necesario recordarlo con especial motivo en este apartado. Las críticas más frecuentes a la va-

cunación en las mismas es que causan enfermedades idiopáticas, desgastan la inmunidad, que las reacciones adversas se infravaloran y que se vacuna por el beneficio económico empresarial. Como contrapartida de la información sesgada que en ellos aparece se recomienda la página Web Answering Immunization Critics. Immunization Action Coalition. (<http://www.immunize.org/critics/index.htm>).

Tabla 14. Páginas Web de Grupos críticos con la vacunación

Páginas Web de Grupos críticos con la vacunación	
French National League for Freedom in Vaccination http://www.ctanet.fr/vaccination-information/	Australian Vaccination Network, Inc (AVN) http://www.avn.org.au/
VacciNetwork http://www.vaccinetwork.org/	ThinkTwice Global Vaccine Institute http://thinktwice.com/
Vaccination Awareness Network UK http://www.vaccine-info.com/	The National Vaccine Information Center (NVIC) http://www.99shot.com/
WHALE Vaccine website http://www.whale.to/vaccines.html	Toward Understanding of vaccines de Dmitriy K. Yuryed http://www.orc.ru/~yur77/toward.htm
Cure-guide. Randall Neustaedter OMD, LAc, CCH http://www.cure-guide.com/	Vaccine Safety. Página Web antivacunación de Classen Immunotherapies, Inc http://www.vaccines.net
Vaccination Debate. Ian Sinclair http://www.vaccinationdebate.com/	

Bibliografía

- ABBOTT VP. «Web page quality: can we measure it and what do we find? A report of exploratory findings». *J Public Health Med* 2000; 22: 191-197.
<http://pubmed.oupjournals.org/cgi/content/abstract/22/2/191>
- AGUILLO IF. «Herramientas avanzadas para la búsqueda de información médica en el Web». *Aten Primaria* 2002; 29: 246-253.
<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13027627>
- American Medical Association (AMA) Guidelines for Medical and Health Information Sites on the Internet
<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1905.html>
- CAMPOS C. «Alerta bibliográfica: Cómo estar al día gracias a Internet». *Aten Primaria* 2002; 29: 189-193.
<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13026989>
- CHATTERJEE CH. «Vaccine and immunization resources on the World Wide Web». *Clin Infect Dis* 2003; 36: 355-362.
<http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v36n3/30230/brief/30230.abstract.html>

- EYSENBACH G, POWELL J, KUSS O, SA ER. «Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the World Wide Web». JAMA 2002; 287: 2691-2700
<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/287/20/2691>
- FALLIS D, MARTÍN F. «Indicators of Accuracy of Consumer Health Information on the Internet. A Study of indicators relating to information for managing fever in children in the home». JAMA 2002; 9: 73-79.
<http://www.jamia.org/cgi/content/abstract/9/1/73>
- GAGLIARDI A, JADAD A. «Examination of instruments used to rate quality of health information on the internet: chronicle of a voyage with an unclear destination». BMJ 2002; 324: 569-573
<http://bmj.com/cgi/content/full/324/7337/569>
- HOWITT A, CLEMENT S, DE LUSIGNAN S, THIRU K, GOODWIN, WELLS S. «An evaluation of general practice websites in the UK». Family Practice 2002; 19: 547-556.
<http://fampra.oupjournals.org/cgi/content/abstract/19/5/547>
- KIM P, ENG TR, DEERING MJ, MAXFIELD A. «Published criteria for evaluating health related web sites: review». BMJ 1999; 318: 647-649.
<http://bmj.com/cgi/content/abstract/318/7184/647>
- LÓPEZ M. «Bases de datos médicas en Internet». Aten Primaria 1999; 24: 224-227.
<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=13337>
- MAYER MA. «Acreditar Webs de contenido sanitario, ¿Necesidad imposible?». Med Clin (Barc) 2001; 116: 496-497
<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=12004199>
- RISK A, PETERSEN C. «Health information on the Internet. Quality issues and international initiatives». JAMA 2002; 287: 2713-2715.
<http://jama.ama-assn.org/content/vol287/issue20/index.dtl>
- SCHMIDT K, ERNST E. «MMR vaccination advice over the Internet». Vaccine 2003; 21: 1044-1047.
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TD4-475JTR6-3&_coverDate=03%2F07%2F2003&_alid=80349833&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_qd=1&_cdi=5188&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=a14f8c6100248bbbe4aa68ef85db0473
- SILBERG WM, LUNDBERG GD, MUSACCHIO RA. «Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveant lector et viewer-Let the reader and viewer beware». JAMA 1997; 277: 1244-1245.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=9103351&dopt=Citation
- WOLFE R, SHARP LK, LIPSKY MS. «Content and desing atributes of antivaccination Web sites». JAMA. 2002; 287: 3245-3248.
<http://jama.ama-assn.org/content/vol287/issue24/index.dtl>



Anexos



Anexo 1

Antibióticos contenidos en vacunas disponibles en España

Antibiótico	Vacuna	Nombre comercial (laboratorio)
Polimixina	Gripe	Evagrip (Celltech Pharma)
	Polio	Vacuna Poliomiéltica Berna (Berna Biotech España)
Neomicina	Gripe	Chiroflu (Esteve)
		Chiomas (Esteve)
		Evagrip (Celltech Pharma)
		Gripavac (AP MSD)
		Imuvac (Solvay Pharma)
		Mutagrip (Aventis Pharma)
		Prodigrip (AP MSD)
		Vac Antigrip Frac Leti (Leti)
	Vac Antigripal Pasteur (AP MSD)	
	Polio	Vacuna Poliomiéltica Berna (Berna Biotech España) Polio Sabin oral (GSK)
	Triple vírica	Priorix (GSK) Vacuna Triple MSD (AP MSD)
	Sarampión	Amunovax (AP MSD) Rimevax (GSK)
	Parotiditis	Vacuna Antiparotiditis (AP MSD)
Varicela	Varilrix (GSK)	
Rabia	Vacuna Antirrábica (AP MSD)	
Hepatitis A-B	Twinrix (GSK)	
Hepatitis A		Avaxim (AP MSD)
		Havrix (GSK)
		VAQTA (AP MSD)

Antibiótico	Vacuna	Nombre comercial (laboratorio)
Kanamicina	Gripe	Chiroflu (Esteve) Chiromas (Esteve) Imuvac (Solway Pharma) Prodigrip (AP MSD)
	Parotiditis	Vacuna Antiparotiditis (AP MSD)
Gentamicina	Gripe	Fluarix (GSK)
		Imuvac (Solvay Pharma)
		Mutagrip (Aventis Pharma)
		Vac Antigrip Frac Leti (Leti) Vitagripe (Berna Biotech España)
Estreptomicina	Polio	Vacuna Poliomiéltica Berna (Berna Biotech España)

Anexo 2

Vacunas disponibles en España que contienen proteínas de huevo

Tipo de vacuna	Nombre comercial (laboratorio)
Gripe	Chiroflu (Esteve) Chiomas (Esteve) Evagrip (Celltech Pharma) Fluarix (GSK) Gripavac (AP MSD) Imuvac (Solvay Pharma) Mutagrip (Aventis Pharma) Prodigrip (AP MSD) Vac Antigrip Frac Leti (Leti) Vac Antigripal Pasteur (AP MSD) Vitagripe (Berna Biotech España)
Triple vírica (SRP)	Vacuna Triple MSD (AP MSD) Priorix (GSK)
Sarampión	Rimevax (GSK) Amunovax (AP MSD)
Parotiditis	Vac Antiparotiditis MSD (AP MSD)
Fiebre Amarilla	Stamaril (AP MSD)

Anexo 3

Principales laboratorios comercializadores de vacunas en España

Laboratorio	Dirección postal	Teléfono, fax, dirección electrónica URL
Aventis Pharma	C/ Martínez Villegas, 52 28027 Madrid	Telf.: 91. 724 57 00 Fax: 91. 724 56 95 www.aventispharma.es
Aventis Pasteur MSD	Edificio Cuzco IV Paseo de la Castellana, 141 28046 Madrid	Telf.: 91. 371 78 00 Fax: 91. 371 78 88 http://www.apmsd.com/ http://www.us.aventispasteur.com/
Baxter	Polígono Industrial Vara de Cuart C/ Dels Gremis, 7 46014 Valencia	Telf.: 96. 386 08 00 Fax: 96. 388 07 95 www.baxtervaccines.com
Berna Biotech España	Paseo de la Castellana, 163 28046 Madrid	Telf.: 91. 571 68 88 Fax: 91. 570 27 81 http://www.bernabiotech.com
Celltech Pharma	C/ Montalbán, 5-2.º izda. 28014 Madrid	Telf.: 91. 523 95 25 Fax: 91. 523 95 35 http://www.celltechgroup.com/ http://www.info.spain@celltech.com
Dr. Esteve	Avenida Mare de Dèu de Montserrat 221 08041 Barcelona	Telf.: 93. 446 60 00 Fax 93. 450 34 51 http://www.esteve.com http://www.esteve.es/EsteveFront/VAC.do
GlaxoSmithKline	Parque Tecnológico de Madrid C/ Severo Ochoa, 2 28760 - Tres Cantos. Madrid	Telf.: 91. 807 03 00-01 Fax: 91. 807 03 10 www.gsk.com http://www.worldwidevaccines.com/

Principales laboratorios comercializadores de vacunas en España

Laboratorio	Dirección postal	Teléfono, fax, dirección electrónica URL
Laboratorios Leti	Gran Vía de les Corts Catalanes, 184, 7. ^a 08038 Barcelona Apdo. 7030 08080 Barcelona	Telf.: 93. 431 88 33 Fax: 93. 332 95 60 http://www.leti.com/espanol/index.htm
Medeva Pharma	C/ Caleruega, 81, 5.º B 28033 Madrid	Telf.: 91. 383 13 32 Fax: 91. 383 02 06
Sanofi Synthelabo	Avenida. Litoral 12-14, 5. ^a planta 08080 Barcelona	Telf.: 93. 485 94 00 Fax: 93. 485 95 00 http://www.sanofi-synthelabo.com
Solvay Pharma	Avenida. Diagonal, 507-509 08029 Barcelona	Telf.: 93. 495 45 00 Fax: 93. 405 24 92 http://www.solvaypharma.es/
Wyeth Farma	Carretera Madrid-Burgos, Km 23 - 28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid). Apartado 471 28080 Madrid	Telf.: 91. 334 64 00 Fax: 91. 663 94 01 http://www.wyeth.es/home.html http://www.vaccineworld.com/wv_home.asp

Anexo 4

Direcciones de las Consejerías de Sanidad de las Comunidades y Ciudades Autónomas

Andalucía

Avenida de la Innovación, s/n. Edificio Arena, 1. 41020 Sevilla
TEL. 95.500.63.00
<http://www.juntadeandalucia.es/salud/principal/>

Aragón

Edificio Pignatelli
Paseo de M.^a Agustín, 36. 50071 Zaragoza
TEL. 976.71.40.00
http://portal.aragob.es/servlet/page?_pageid=133,587&_dad=portal30&_schema=PORTAL30&cuerpo.est=ITPG_SCBS_INICIO

Asturias

C/ General Elorza, 32. 33071 Oviedo
TEL. 985.10.55.00
http://www.princast.es/servlet/page?_pageid=2245&_dad=portal301&_schema=PORTAL30

Baleares

Plaza d'Espanya, 9. 07072 Palma de Mallorca
TEL. 971.17.69.69
<http://www.caib.es/govern/organigrama/area.ct.jsp?coduo=11>

Canarias

C/ Rambla General Franco, 53. 38071 Sta. Cruz de Tenerife
TEL. 922.47.42.60

C/ Alfonso XIII, 5. 35071 Las Palmas de Gran Canaria
TEL. 928.45.22.45
<http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/>

Cantabria

C/ Marqués de la Hermida, 8. 39009 Santander
TEL. 942.20.76.66
<http://www.csanidadcantabria.com/sanidad2/index.html>

Castilla-La Mancha

Avenida de Francia, 4. 45071 Toledo
TEL. 925.26.90.02
<http://www.jccm.es/gobierno/c-sanida.htm>

Castilla-León

Paseo de Zorrilla, 1. 47077 Valladolid
TEL. 983.41.36.00
<http://www.jcyl.es/jcyl/csbs/>

Cataluña

C/ Travessera de les Corts, 131-159. 08028 Barcelona
TEL. 93.227.29.00
<http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/Du1/index.html>

Extremadura

C/ Adriano, 4. 06871 Mérida (Badajoz)
TEL. 924.00.41.98
<http://www.juntaex.es/consejerias/syc/>

Galicia

San Lázaro, s/n. 15703 Santiago de Compostela
TEL. 981.54.27.12
<http://www.xunta.es/conselle/csss/>

La Rioja

C/ Villamediana, 17. 26071 Logroño
TEL. 941.29.13.96
<http://www.larioja.org/web/centrales/salud/salud.htm>

Madrid

C/ Aduana, 29. 28013 Madrid
TEL. 91.586.71.41
<http://www.madrid.org/sanidad/>

Murcia

C/ Ronda de Levante, 15. 30008 Murcia
TEL. 968.35.74.11
<http://www.murciasalud.es>

Navarra

C/ Amaia, 2-A. 31002 Pamplona
TEL. 848.42.35.60
<http://www.cfnavarra.es/Salud/>

País Vasco

C/ Donostia, 1. 01010 Vitoria
TEL. 945.01.91.79
http://www.euskadi.net/sanidad/indice_c.htm

Valencia

C/ Micer Mascó, 31 y 33. 46010 Valencia
TEL. 96.386.60.00
<http://www.san.gva.es/>

Ceuta

Avda. de África, 2. 46010 Ceuta
TEL. 956.52.81.76
<http://www.ciceuta.es/consejerias/marcosconsej.htm>

Melilla

Duque de Ahumada s/n. 52001 Melilla
TEL. 952.69.92.71
<http://www.camelilla.es/>

Para más información

Ministerio de Sanidad y Consumo
<http://www.msc.es/Diseno/sns/SistemaNacionalSalud.htm>

Anexo 5

Directorio de los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia (7 abril 2003).
<http://ww1.msc.es/agemed/Princip.htm>

Centro de Farmacovigilancia de Andalucía

Responsables: D. Juan Ramón Castillo Ferrando
D. Jaime Torelló Iserte
Dña. Nieves Merino Kolly
Dña. Mercedes Ruiz Pérez
Dña. Carmen M.^a Jiménez
Dña. Asunción Mengibar

Dirección: Centro Andaluz de Farmacovigilancia
Hospitales Universitarios «Virgen del Rocío»
Edificio de Laboratorios 1.^a planta
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013-SEVILLA

Teléfono: 955.013.176/955.013.175/955.013.174

Fax: 955.013.176

E-mail: caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es
juanr.castillo.sspa@juntadeandalucia.es
jaime.torello.sspa@juntadeandalucia.es
nieves.merino.sspa@juntadeandalucia.es

Centro de Farmacovigilancia de Aragón

Responsables: D. Máximo Bartolomé Rodríguez
Dña. Cristina Navarro Pemán

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Aragón

Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología
C/ Domingo Miral, s/n
50009-ZARAGOZA

Teléfono: 976.76.16.94/976.76.16.96
Fax: 976.76.16.95
E-mail: fvigilan@posta.unizar.es
Web: <http://wzar.unizar.es/cfva>

Centro de Farmacovigilancia del Principado de Asturias

Responsables: D. Agustín Hidalgo Balsera
Dña. Gloria Manso Rodríguez

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Asturias
Departamento de Medicina
Farmacología
Facultad de Medicina
C/ Julián Clavería, 6
33006-OVIEDO

Teléfono: 98.510.50.00/ 98.510.35.48/ 98.510.35.46
Fax: 98.510.62.72
E-mail: favastur@correo.uniovi.es
hidalgo@correo.uniovi.es
gmanso@correo.uniovi.es

Centro de Farmacovigilancia de las Islas Baleares

Responsables: Dña. Beatriz Díaz Rosselló
D. Víctor Muro Pascual

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de les Illes Balears
Consellería de Salut i Consum
Dirección General de Farmacia
C/ Cecilio Metelo, 18
07003-PALMA DE MALLORCA

Teléfono: 971.17.69.68
Fax: 971.17.69.66
E-mail: fvigilan@dgfarmacia.caib.es
bdiaz@dgfarmacia.caib.es
vmuro@dgfarmacia.caib.es

Centro de Farmacovigilancia de Canarias

Responsables: D. José N. Boada
D. Marcelino García Sánchez-Colomer
D. Eduardo Fernández Quintana

Dirección: Centro de Farmacovigilancia e Informac. Terapéutica de Canarias
Facultad de Medicina. Hospital Universitario de Canarias.
Servicio de Farmacología Clínica
Departamento de Farmacología
Universidad de la Laguna
38071 LA LAGUNA (SANTA CRUZ DE TENERIFE)

Teléfono: 922.31.93.41/922.31.93.43

Fax: 922.65.59.95

E-mail: centrofv@ull.es
jboada@ull.es
marceg@ull.es
edufer@ull.es

Web: <http://www.fitec.ull.es>

Centro de Farmacovigilancia de Cantabria

Responsables: D. Juan Antonio Armijo Simón
D. Mario González Ruiz

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Cantabria
Edificio Escuela de Enfermería, 3.^a planta
Avda. de Valdecilla, s/n
39008-SANTANDER

Teléfono: 942.20.16.33

Fax: 942.20.16.22

E-mail: farmacovigilancia@unican.es
facasj@humv.es

Web: <http://www.farmacovigilanciacantabria.com/index.asp>

Centro de Farmacovigilancia de Catilla-La Mancha

Responsables: D. Miguel Angel Maciá Martínez
D. Gonzalo Gutiérrez Ávila

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha
Servicio de Epidemiología
Consejería de Sanidad

Avda. Francia, 4
45071-TOLEDO

Teléfono: 925.26.72.11/925 26.71.76

Fax: 925 26.71.58/925.26.72.65

E-mail: farmacovigilancia@jccm.es

Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

Responsables: D. Alfonso Carvajal García Pando
D. Luis H. Martín Arias
Dña. María Sáinz Gil

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León
Instituto de Farmacoepidemiología
Facultad de Medicina
Avda. Ramón y Cajal, 7
47005-VALLADOLID

Teléfono: 983.26.30.21

Fax: 983.42.30.22

E-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es
carvajal@ife.uva.es
lmartin@ife.uva.es

Web: <http://www.ife.med.uva.es>

Centro de Farmacovigilancia de Cataluña

Responsables: D. Joan Ramon Laporte Roselló
Dña. Consuelo Pedrós Cholvi
Dña. Gloria Cereza García

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Cataluña
Fundación Instituto Catalán de Farmacología
Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón
Paseo Valle de Hebrón, 119-129
08035-BARCELONA

Teléfono: 93.428.30.29/93.428.31.76

Fax: 93.489.41.09

E-mail: xp@icf.uab.es
gcg@icf.uab.es

Web: <http://www.icf.uab.es>

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana

Responsables: D. José Francisco Horga de la Parte
Dña. María Navarro Gosalbez
D. Vicente Peiró Climent

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de la Com. Valenciana
Servicio de Ordenación y Control del Medicamento
Dirección General para la Prestación Farmacéutica
Consellería de Sanidad
C/ Micer Mascó, 31
46010-VALENCIA

Teléfono: 96.386.80.65/96.386.82.05

Fax: 96.386.80.13

E-mail: jfhorga@umh.es
horga_jos@gva.es
navarro_margos@gva.es

Web: <http://www.gva.es>

Centro de Farmacovigilancia de Extremadura

Responsables: D. Julio Benítez Rodríguez
D. Juan Antonio Carrillo Norte
D. Guillermo Gervasini

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Extremadura
Departamento de Farmacología y Psiquiatría
Facultad de Medicina
Avda. Elvas, s/n
06071-BADAJOS

Teléfono: 924.28.94.57/924.28.94.58/Directo: 924.27.54.59

Fax: 924.27.11.00

E-mail: jbenitez@unex.es
carrillo@unex.es
ggervasi@unex.es

Web: <http://www.juntaex.es/consejerias/syc/dgspc/spub/farmacovigilancia.html>

Centro de Farmacovigilancia de Galicia

Responsables: Dña. Berta Cuña Estévez
Dña. Margarita Martí Mallén
D. Alfonso Iglesias Forneiro

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Galicia
División de Farmacia y Productos Sanitarios
Servicio Gallego de Salud
Edificio Administrativo-San Lázaro
15703-SANTIAGO DE COMPOSTELA (A CORUÑA)

Teléfono: 981.54.36.77/981.54.36.92

Fax: 981.55.47.13

E-mail: dfps.direccion@sergas.es
margarita.marti.mallen@sergas.es
alfonso.iglesias.forneiro@sergas.es

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Responsables: Dña. Carmen Esteban
Dña. Carmen Ibañez

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
Consejería de Sanidad
Paseo de Recoletos 14, 2.ª planta
28001-MADRID

Teléfono: 91.426.92.26 /91.426.92.31/91.426.92.17

Fax: 91.426.92.18

E-mail: cfv.cm@salud.madrid.org
carmen.esteban@salud.madrid.org
carmen.ibanez@salud.madrid.org

Web: <http://www.madrid.org/sanidad/consejeria/organigrama/dirgen-sanid/estructura/serviorden/farmacovigi/index>

Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia

Responsables: Dña. Maria Amelia de la Rubia Nieto
D. Clara María Rueda Maza

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Consumo
Ronda de Levante, 11, 2.ª Planta
30008-MURCIA

Teléfono: 968.36.23.04/968.36.93.50

Fax: 968.36.59.40 /95.09

E-mail: claram.rueda@carm.es
adelarubia@huva.es

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Foral de Navarra

Responsables: D. Víctor Napal Lecumberri
D. Juan Carlos Tres Belzunegui
D. José Javier Velasco del Castillo

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de Navarra
Hospital de Navarra
Irunlarrea, s/n
31008-PAMPLONA

Teléfono: 948.42.25.84

Fax: 948.17.15.11

E-mail: farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es
jc.tres.belzunegui@cfnavarra.es

Web: <http://www.cfnavarra.es/BIF/DEFAULT.HTML>

País Vasco (ambas direcciones)

Responsables: D. José Miguel Rodríguez Sasiaín
D. Carmelo Aguirre
Dña. Monserrat García García

Dirección: Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco
Hospital de Galdakao
Barrio Labeaga, s/n
48960-GALDAKAO (VIZCAYA)

Teléfono: 94.400.70.70

Fax: 94.400.71.03

E-mail: gafarmcv@hgda.osakidetza.net

Dirección: CEVIME
Dirección de Farmacia
c/ Donostia-San Sebastián, 1
01010-Vitoria

Fax: 94.501.92.00

Centro de Farmacovigilancia de La Rioja

Responsables: Dña. M.^a José Aza Pascual-Salcedo
D. Hassane Khalil Kassem

Dirección: Centro de Farmacovigilancia de La Rioja
Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios

Ctra. de Villamediana, 17-2.^a Planta
26071-LOGROÑO (LA RIOJA)

Teléfono: 941.29.11.00 (ext. 5122, 5095, 5096)

Fax: 941.29.17.13

E-mail: farmacovigilancia@larioja.org

Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)

Responsables: D. Francisco J. de Abajo Iglesias
D. Mariano Madurga Sanz
Dña. Gloria Martín-Serrano García
Dña. M.^a Paz Alonso Riesta
Dña. M.^a Carmen Quiroga Arranz
D. Alfonso Rodríguez Pascual

Dirección: División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Subdirección General de Seguridad de Medicamentos
Agencia Española del Medicamento
Ctra. Majadahonda-Pozuelo, km-2
28220-MAJADAHONDA (MADRID)

Teléfono: 91.596.77.11

Fax: 91.596.78.91

E-mail: fvigilancia@agemed.es
fabajo@agemed.es
mmadurga@agemed.es
gmartin@agemed.es
malonso@agemed.es
cquiroga@agemed.es
arodriguezp@agemed.es

Web: <http://www.msc.es/agemed>

Subdirección General de Seguridad de Medicamentos

Responsable: D. Ramón Palop Baixauli

Dirección: Agencia Española del Medicamento
Planta 2.^a Despacho 209
Ministerio de Sanidad y Consumo
C/ Huertas, 75 - 28014-MADRID

Teléfono: 91.596.14.63/91.596.14.64/ 91.596.77.01/91.596.77.02

Fax: 91.596.14.55

E-mail: rpalop@agemed.es

Anexo 6

Centros de Vacunación Internacional

<http://ww1.msc.es/salud/externior/consejos/centros/home.htm>

Albacete

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Dionisio Guardiola, 32
02003-ALBACETE
TFNO.: 967.76.92.28/29

Alicante

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Muelle poniente, s/n.
03071-ALICANTE
TFNO.: 965.01.94.21

Algeciras

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
Pº de la Conferencia, s/n.
11207-ALGECIRAS (CÁDIZ)
TFNO.: 956.98.92.52

Almería

SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (S.A.S.)
C/ Marqués de Comillas, n.º 8
04071-ÁLMERÍA
TFNO.: 950.01.36.00 (Ctrlita.)/01.36.58 (Vacunas)

Badajoz

SERVICIOS TERRITORIALES
CONSEJERÍA DE BIENESTAR SOCIAL
Ronda del Pilar, 22
06002-BADAJOZ
TFNO.: 924.20.96.50

Barcelona

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Bergara, 12. (Edificio Bergara)
08002-BARCELONA
TFNO.: 93.520.96.63

Barcelona-Drassanes

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA DE DRASSANES
Avda. Drassanes, 17-21-2.ª planta
08001-BARCELONA
TFNO.: 93.443.05.07 (*tardes, de 15:00 a 19:00 h.*)

Barcelona-Bellvitge

HOSPITAL DE BELLVITGE (Medicina Preventiva)
C/ Feixa Llarga, s/n.
08907-Hospitalet de Llobregat (BARCELONA)
TFNO.: 93.260.74.46

Barcelona-Clínic

CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
HOSPITAL CLÍNIC
C/ Rosellón, 163
08036-BARCELONA
TFNO.: 93.227.54.07/227.54.86

Bilbao

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Gran Vía, 62-Portal Centro, 1.ª izda.
48071-BILBAO
TFNO.: 94.450.91.07

Burgos

SERVICIO TERRIT. DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL

Avda. Sierra de Atapuerca, 4

09002-BURGOS

TFNO.: 947.28.01.07/37

Cádiz

SANIDAD EXTERIOR

CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL

C/ Ciudad de Vigo, s/n.

(Recinto Portuario)

11006-CÁDIZ

TFNO.: 956.98.92.21

Cartagena

SANIDAD EXTERIOR

CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL

Estación Sanitaria del Puerto

C/ Pez Volador, 2

30271-CARTAGENA (Murcia)

TFNO.: 968.50.15.47

Castellón

SANIDAD EXTERIOR

CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL

Muelle Serrano Lloberes, s/n.

12100-CASTELLÓN (GRAO)

TFNO.: 964.75.92.10

Ceuta

SANIDAD EXTERIOR

CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL

Muelle Cañonero Dato

Puerto de Ceuta

51071-CEUTA

TFNO.: 956.98.44.33

A Coruña

SANIDAD EXTERIOR

CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL

C/ Durán Lóriga, 3.-5.^a Planta

15003-A CORUÑA
TFNO.: 981.98.95.70

Gijón

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Almirante Claudio Alvargonzález, 30
33201-GIJON (Asturias)
TFNO.: 985.76.94.12/10

Girona

DELEGACION TERRIT. DE SANIDAD Y SEGURIDAD SOCIAL
Hospital de Santa Caterina
Plaza Hospital, 5
17002-GIRONA
TFNO.: 972.18.26.00

Granada

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES
Servicio de Medicina Preventiva
Avda. Fuerzas Armadas, n.º 2
18014-GRANADA
TFNO.: 958.02.01.23

Huelva

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Sanlúcar de Barrameda, 7
21001-HUELVA
TFNO.: 959.75.90.60/ 61

Ibiza

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
CONSELLERIA DE SANIDAD
Vía Romana, 81
07800-IBIZA
TFNO.: 971.30.67.64/30.67.00

Lanzarote (Arrecife)

DIRECCIÓN INSULAR DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ESTADO
C/ Blas Cabrera Felipe, 6

35500-LANZAROTE (Arrecife)
TFNO.: 928.81.01.88

León

SERVICIO TERRITORIAL DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL
EDIFICIO DE SERVICIOS MÚLTIPLES (JUNTA CASTILLA Y LEÓN)
Avda. de Peregrinos, s/n. (2.ª Planta)
24008-LEÓN
TFNO.: 987.29.62.55/29.69.41

Lleida

DELEGACIÓN TERRITORIAL DEL DPTO. DE SANIDAD Y
SEGURIDAD SOCIAL DE LA GENERALIDAD DE CATALUÑA
C/ Rovira Roure, 2
25006-LLEIDA
TFNO.: 973.70.16.34

Logroño

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Pérez Galdós, 29
26002-LOGROÑO
TFNO.: 941.75.92 25/28

Madrid

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Francisco Silvela, 57
28028-MADRID
TFNO.: 91.309.56.03

Madrid

CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
HOSPITAL CARLOS III
C/ Sinesio Delgado, 10
28029-MADRID
TFNO.: 91.453.25.00

Mahón

CENTRO INSULAR DE SANIDAD DE MENORCA
Avda. José M.ª Cuadrado, 17

07703-MAHÓN (Menorca)
TFNO.: 971.36.04.26/36.87.03

Málaga

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
P.º Marítimo Pablo Ruiz Picasso, 43
29016-MÁLAGA
TFNO.: 952.98.90.72/ 81

Melilla

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Cardenal Cisneros, 2
52002-MELILLA
TFNO.: 952.99.12.31

Murcia

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Andrés Vaquero, 10.-2.º izda.
30001-MURCIA
TFNO.: 968.22.12.65

Navarra

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Cortes de Navarra, 5-1.º izda.
31002-PAMPLONA
TFNO.: 948.97.93.10

Palma de Mallorca

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Muelle Viejo, 7
07071-PALMA DE MALLORCA
TFNO.: 971.98.92.58/59

Las Palmas de Gran Canaria

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL

C/ Juan M. Domínguez Pérez
(Subida al Cebadal)
35071-LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
TFNO.: 928.99.91.12

Salamanca

SERVICIO TERRITORIAL DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL
Avda. de Portugal, 83-89
37071-SALAMANCA
TFNO.: 923.29.60.22/29.67.25

San Sebastián

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Plaza de Lasala, 2-5.^a Plta.
20003-SAN SEBASTIÁN
TFNO.: 943.42.49.41 / 42.82.49

Santa Cruz de Tenerife

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
Rambla General Franco, 169
38001-SANTA CRUZ DE TENERIFE
TFNO.: 922.99.92.10

Santander

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
C/ Antonio López, 3
39009-SANTANDER
TFNO.: 942.99.90.62

Sevilla

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
Avda. de la Raza, 2
41012-SEVILLA
TFNO.: 955.56.90.08

Tarragona

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL

Muelle de Levante, Puerto
43071-TARRAGONA
TFNO.: 977.99.90.80

Valencia

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
Muelle de Aduanas
Puerto Autónomo de Valencia
46071-VALENCIA
TFNO.: 963.07.97.00 / 01

Valladolid

SERVICIO TERRIT. DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL
Avda. Ramón y Cajal, 6
47001-VALLADOLID
TFNO.: 983.41.37.60 (Ctrlita.)/41.37.83 (Vacunas)/41.37.84

Vigo (Pontevedra)

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
Estación Marítima del Puerto de Vigo
36201-VIGO (Pontevedra)
TFNO.: 986.98.91.60/61

Vitoria

SANIDAD EXTERIOR
CENTRO DE VACUNACIÓN INTERNACIONAL
Avda. de Santiago, 11-1.ª planta
01004-VITORIA
TFNO.: 945.75.94.06

Zaragoza

GERENCIA DE ÁREA DEL SERVICIO ARAGONÉS DE LA SALUD
C/ Ramón y Cajal, 68
50004-ZARAGOZA
TFNO.: 976.71.41.02

Anexo VII

La vacunación en Andalucía

1. Legislación
2. Evolución histórica del calendario de vacunaciones andaluz, cuarenta años de mejoras.
3. Actual calendario de vacunaciones infantiles
4. Pautas correctoras del calendario vacunal
5. Las vacunaciones en el adulto
6. Recomendaciones para la administración de dos o más vacunas en una misma visita.
7. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA). Las EDOs. El sistema centinela de gripe en Andalucía.
8. Evolución de las enfermedades infecciosas incluidas en el calendario de vacunaciones.

1. Legislación

PRINCIPALES DISPOSICIONES LEGALES EN VACUNACIONES. ANDALUCÍA

Disposición	Materia
Orden de la Consejería de Salud y Consumo de 14 de mayo de 1984	Puesta en marcha del programa de Vacunaciones para Andalucía
Resolución del Servicio Andaluz de Salud de 7 de mayo de 1990	Modificación del calendario vacunal
Orden de la Consejería de Salud de 11 de mayo de 1994	Inclusión de la vacunación antihepatitis B en el calendario de vacunaciones de Andalucía
Orden de la Consejería de Salud de 26 de septiembre de 1995	Creación de la Comisión Asesora sobre vacunaciones y enfermedades susceptibles de vacunación en Andalucía
Orden de la Consejería de Salud de 22 de diciembre de 1995	Adaptación del calendario vacunal de Andalucía al calendario-marco del Consejo Interterritorial.
Orden de la Consejería de Salud de 19 de Diciembre de 1996	Desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica y se relacionan las enfermedades de declaración obligatoria
Orden de la Consejería de Salud de 9 de Febrero de 1998	Modifica el calendario vacunal e introduce la vacuna frente al Hib
Orden de la Consejería de Salud de 19 de Octubre de 1999	Introducción de la vacuna triple vírica en 1º de primaria (a los 6 años)
Orden de la Consejería de Salud de 7 de Junio de 2000	Introduce la vacuna antimeningocócica C conjugada y la DTPa en 1º de primaria (a los 6 años)
Orden de la Consejería de Salud de 6 de Febrero 2004	Se introduce la vacuna de poliomelitis inactivada de potencia aumentada, en lugar de la oral. Vacuna triple vírica a los 3 años. Se suprime polio 6 años. Vacuna Meningococo 2 ó 3 dosis.
En fase de publicación 2005-2006	Varicela en susceptibles, para escolares de sexto de primaria. Dosis de refuerzo frente a la meningitis C en el segundo año de vida.

2. Evolución histórica del calendario de vacunaciones andaluz, cuarenta años de mejoras.

Modificaciones de los Calendarios Vacunales Infantiles. Andalucía hasta 2006

Basado en un documento realizado por la Delegación Provincia de Salud de Granada 2004. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/principal/documentos.asp?pagina=calendario40>

	Calendario Vacunal Inicial 1964	1984	1990	Mayo 1994	Diciembre 1995	Enero 1998	Octubre 1999	Junio 2000	Calendario de vacunaciones 2004	Posible calendario de vacunaciones 2006
0 meses					VHB				VHB	VHB
2 meses					VHB	Hib		Meningo: C	VHB, Hib, VPI, DTPa, Menc.	VHB, Hib, VPI, DTPa, Menc.
3 meses	DTP Pol	Polio III por Polio I		Pasa a 2 meses						
4 meses						Hib		Meningo: C	Hib, VPI, DTPa, Menc	Hib, VPI, DTPa, Men C
5 meses	DTP PolIII			Pasa a 4 meses						
6 meses				VHB	Hib			Meningo: C	VHB, Hib, VPI, DTPa, Menc.	VHB, Hib, VPI, DTPa, Menc.
7 meses	DTP PolIII			Pasa a 6 meses						
15 meses	Sarampión (1979)	SaRupa		DTP	Hib				Hib, VPI, DTPa, SaRupa	Hib, VPI, DTPa, SaRupa, Men C.
18 meses	DT PolIII		DT+Po pasa a los 15 meses							
3 años									SaRupa	SaRupa
6 años	T PolIII			DT			SaRupa	DTPa	DTPa	DTPa
11 años	Rubéola (1979 y sólo niñas)		SaRupa							
12 años			VHB (3 dosis)						VHB (3 dosis)	VHB (3 dosis) Varicela (*)
14 años		T	T+Po	Td					Td	Td

3. Actual calendario de vacunaciones infantiles

Las constantes mejoras del calendario de vacunaciones de Andalucía requiere una actualización a través de las páginas web y otras publicaciones de la Consejería de salud de la Junta de Andalucía o del Servicio Andaluz de Salud .

Las direcciones son:

<http://www.juntadeandalucia.es/salud>

o en <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud>. También se pueden localizar estas páginas a través del enlace de <http://andaluciajunta.es>.

CALENDARIO DE VACUNACIONES ANDALUCIA 2006

Edad	Vacunas
Recién nacido	Hepatitis B
2 meses	Hib/Polio (VPI) Difteria/Tétanos/Tosferina acelular Hepatitis B ⁽¹⁾ Meningococo C
4 meses	Hib/Polio (VPI) Difteria/Tétanos/Tosferina acelular Meningococo C
6 meses	Hib/Polio (VPI) Difteria/Tétanos/Tosferina acelular Hepatitis B
15 meses	Hib/Polio (VPI) Difteria/Tétanos/Tosferina acelular Triple Vírica ⁽²⁾ :Paperas/Sarampión/Rubéola
3 años	Triple Vírica:Paperas/Sarampión/Rubéola
6 años (1ª primaria)	Difteria/Tétanos/Tosferina acelular
12 años (6ª primaria)	Hepatitis B (3 dosis)/Varicela ⁽³⁾
14 años (2ª E.S.O.)	Tétanos/difteria ⁽⁴⁾ (Adultos)

(1). Los hijos de madres portadoras de HB recibirán la 2ª dosis de vacuna HB al mes de vida.
(2). Los niños con riesgo especial, a los 9 y a los 15 meses Triple Vírica.
(3). Para escolares que no hayan padecido varicela ni estén vacunados frente a la misma.
(4). Dosis de recuerdo cada 10 años o a indicación médica.

JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

4. Pautas correctoras del calendario

Las constantes mejoras del calendario de vacunaciones de Andalucía requiere una actualización a través de las páginas web y otras publicaciones de la Consejería de salud de la Junta de Andalucía o del Servicio Andaluz de Salud . Las direcciones son:

<http://www.juntadeandalucia.es/salud>

o en <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud>. También se pueden localizar estas páginas a través del enlace de <http://andaluciajunta.es>.

CALENDARIOS ACELERADOS PARA NIÑOS CON INMUNIZACIONES RETARDADAS

Programas de Vacunaciones de Andalucía 2004.

Niños entre 4 meses y 6 años

Dosis 1 (Edad mínima)	Intervalo mínimo entre dosis			
	Dosis 1 a dosis 2	Dosis 2 a dosis 3	Dosis 3 a dosis 4	Dosis 4 a dosis 5
DTPa (6 semanas)	4 semanas	4 semanas	6 meses	6 meses ¹
VPI (6 semanas)	4 semanas	4 semanas	4 semanas	
HB (nacimiento)	4 semanas	8 semanas (y 16 semanas tras 1ª dosis)		
Triple vírica (12 meses)	4 semanas ²			
Hib ³ (6 semanas)	4 sem.: Si 1ª dosis <12 meses 8 sem. (dosis final) Si 1ª dosis 12-14 m. No es necesario más dosis: Si 1ª dosis ≥ 15 meses	4 sem.: Si edad actual <12 meses 8 sem. (dosis final) Si edad actual ≥12m. Y 2ª dosis administrada <15 m. No es necesario más dosis: Si dosis previa ≥15 meses	8 semanas (dosis final): solamente cuando el niño tienen entre 12 meses-5 años y recibió 3 dosis antes de los 12 meses	
Men C (8 semanas)	4 sem.: Si 1ª dosis <6 meses 4 sem. (dosis final) Si 1ª dosis entre 6-12 meses. No es necesario más dosis: Si 1ª dosis ≥ 12 meses	4 sem.: Sólo es necesario si la 1ª dosis se administró <6 meses		

Niños entre 7-18 años

Intervalo mínimo entre dosis		
Dosis 1 a dosis 2	Dosis 2 a dosis 3	Dosis 3 a dosis recuerdo
Td: 4 semanas	Td: 6 meses	Td ⁴ 6 meses: Si 1ª dosis < 12 m. y edad actual < 11 años. 5 años: Si 1ª dosis > 12m. y 3ª dosis < 7 años y edad actual > 11 años. 10 años: Si 3ª dosis > 7 años
Polio: 4 semanas	4 semanas	4 semanas
HepB: 4 semanas	8 semanas (y 16 semanas tras 1ª dosis)	
Triple vírica: 4 semanas		

1. DTP(a): La 5ª dosis no es necesaria si la 4ª dosis se administró después del 4º aniversario.

2. Triple vírica: La 2ª dosis de triple vírica se da a los 3 años o a partir de esta edad.

3. Hib: Esta vacuna no se recomienda habitualmente para niños ≥ 5 años.

4. Td: A partir de 6 meses si la 3ª dosis se ha recibido con menos de 7 años y la edad actual está entre 7 y 10 años. a los 5 años si la tercera dosis fue recibida con menos de 7 años y la edad actual es ≥ 11 años. a los 10 años si la 3ª dosis se recibió con 7 años o más.

La vacuna de la varicela se aplicará en dosis única a la edad de 11 años. A partir de los 13 años son necesarias dos dosis separadas, al menos, cuatro semanas.

5. Las vacunaciones en el adulto

Desde el Ministerio de Sanidad y Consumo se ha realizado una publicación en el año 2004, en la que han participado las Comunidades Autónomas, entre ellas las de Andalucía. El texto completo puede consultarse en las siguientes páginas web:

<http://www.juntadeandalucia.es/salud>

o en la página del Ministerio de Sanidad y Consumo <http://www.msc.es>

la dirección completa es: <http://www.msc.es/enfermedades/Lesiones/enfTrasmisi/enfVacunables/pdf/recoVacunasAdultos.pdf>

6. Recomendaciones para la administración de dos o más vacunas en una misma visita.

(Adaptado para Andalucía según las recomendaciones de la Región de Murcia basadas en “Australian Immunisation Handbook”, 8th Edition, September 2003.). Puede consultarse en la siguiente página web: <http://www.juntadeandalucia.es/salud>

Como es sabido, todas las vacunas del primer año de la vida, siempre que sean compatibles, pueden administrarse en el mismo acto vacunal. Esto es más importante para aquellas poblaciones que pudiesen no realizar las visitas con la periodicidad adecuada. En todos los casos la norma será administrarlas en la misma visita evitando demoras innecesarias.

El calendario de vacunación rutinario y los calendarios retrasados requieren a menudo la administración de más de dos vacunas en la misma visita. Cuando coincidan tres pinchazos en la misma visita, se administrarán en diferentes extremidades utilizando distintas jeringas y agujas.

Administración de múltiples inyecciones en la misma visita en un niño menor de 12 meses de edad:

Cuando se deban administrar 3 vacunas inyectables en la misma visita en un menor de 12 meses, dos se pueden inyectar en la zona anterolateral del mismo muslo, pero separándolas como mínimo 25 milímetros, de tal manera que no coincidan las reacciones locales, si las hubiera. La tercera inyección, preferiblemente utilizando la vacuna que pudiera causar más reacciones locales que las otras (DTPa-VPI-Hib), se administrará en el muslo opuesto. Por ejemplo, un niño a los dos y a los seis meses recibirá en el mismo acto: en un muslo la vacuna frente a la hepatitis B y la antimeningocócica y en el otro muslo la vacuna pentavalente. Se registrará el lugar de inyección de cada vacuna para que se pueda diferenciar qué vacuna ha producido la reacción local.

Para aquellos casos de niños con muy poca masa muscular existe la posibilidad de administrar la vacuna de la Hepatitis B al mes de vida en lugar de los dos meses (pauta 0-1-6). Como cuestión excepcional, en la visita de los seis meses se podría administrar dos vacunas y unos días después la tercera, sin importar el intervalo de tiempo entre ellas. En estos casos hay que valorar con sumo cuidado la posibilidad de que el niño no volviese a administrarse la dosis.

Administración de múltiples inyecciones en la misma visita en un niño de 12 o más meses:

Cuando se deban administrar 3 vacunas inyectables en la misma visita en un niño de 12 meses o más, se recomienda utilizar ambos músculos deltoides (una inyección en cada músculo). El lugar de la tercera inyección se determinará de la siguiente manera:

- En los niños mayores de 18 meses ya existe la suficiente masa muscular como para administrar 2 inyecciones intramusculares en el mismo deltoides, separadas por 25 milímetros. La tercera se administrará en el deltoides contralateral.
- Si en opinión del vacunador no hay suficiente masa muscular para la técnica anterior, una inyección se administrará en cada deltoides y la tercera vacuna en la zona anterolateral del muslo. En este último caso, la vacuna que se administrará en el muslo será aquella

que con menos probabilidad produzca reacciones locales (hepatitis B o meningococo C). Además, se inyectará lentamente para reducir el riesgo de reacciones locales y de dolor.

A modo de resumen se ofrece una forma práctica para administrar tres inyecciones en el mismo acto vacunal, como es el recogido en el cuadro siguiente del Protocolo del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Carlos Haya 2004 (cortesía del Profesor Calbo Torrecillas).

ZONAS ANATÓMICAS PARA APLICACIÓN INTRAMUSCULAR (NUNCA EN VASOS VASCULARES) DE TRES PREPARADOS VACUNALES DIFERENTES EN EL MISMO DÍA Y HORA.

Protocolo del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Carlos Haya (cortesía del Profesor Calbo Torrecillas)

(BASADOS EN EDAD Y DESARROLLO ESTATOPONDERAL DEL NIÑO)

Zona anatómica a elegir para aplicación intramuscular (IM)	Edad < 12 meses	Edad > 12 meses y hasta < 18 m	Edad > 18 meses (si hubiese que vacunar a esta edad por no haber utilizado la edad de 15 meses)
Muslo zona anterolateral dcho.	1ª: 0,5 mL de Men-C (conjug.) Separadas 25 mm, con aguja y jeringa distintas. 2ª: 0,5 mL de HB (rec.gen.)	NADA	NADA
Muslo zona anterolateral izq.	3ª: 0,5 mL de Pentavalente (DTPa-VPI-Hib)	NADA*	NADA*
Deltoides dcho.	NADA	1ª: 0,5 mL de Triple Vírica. Separadas 25 mm, con aguja y jeringa distintas. 3ª: Si fuera precisa otra de 0,5 mL como tercera inyección *	1ª: 0,5 mL de Triple Vírica. Separadas 25 mm, con aguja y jeringa distintas. 3ª: Si fuera precisa otra de 0,5 mL como tercera inyección *
Deltoides izq.	NADA	2ª: 0,5 mL de Pentavalente (DTPa-VPI-Hib)	2ª: 0,5 mL de Pentavalente (DTPa-VPI-Hib)

* Puede utilizarse en esta zona anatómica para aplicación de hipotética 3ª inyección, si en opinión de Pediatría no hay buena masa muscular desarrollada en deltoides, esta tercera inyección se podrá aplicar IM mejor en zona anatómica muslo anterolateral izquierdo (en este caso vacuna HB o Men-C por ser menos reactógenas).

Nota: Aplicar tras prescripción facultativa valoradas las características y antecedentes del niño, atendiendo a las precauciones y contraindicaciones y cerciorándose de lote, fecha de caducidad, nombre preparado e identidad exacta del niño. Constatar buena conservación red de frío y seguir recomendaciones en la aplicación del fabricante con especial atención a técnicas asépticas. No olvidar la necesidad observacional de 15 minutos post aplicación y tener siempre preparado el material, fármacos y equipos para casos urgentes reaccionales.

7. Las enfermedades de declaración obligatoria. Sistema de vigilancia epidemiológica en Andalucía.

1. Sistema de vigilancia epidemiológica (SVEA)

1.1. Niveles de vigilancia en SVEA

El sistema de vigilancia epidemiológica de Andalucía (SVEA), puede considerarse en la práctica constituido por tres niveles, con funciones de declaración, control e intervención. *El primer nivel* se compone por los distritos sanitarios de atención primaria y por los servicios de medicina preventiva de los hospitales del sistema sanitario público de Andalucía, en cuyo ámbito de referencia geográfica se detectan posibles riesgos y/o daños para la salud pública, y se notifican las enfermedades y alertas sometidas a declaración obligatoria, mediante una aplicación informática común a todo el SVEA. Este primer nivel efectúa la investigación epidemiológica, toma las medidas necesarias de control, protección e información a la población ante el problema de salud pública. La comunicación al siguiente nivel, provincial, de estos problemas de salud y del resultado de las investigaciones y medidas tomadas se facilita a través de la aplicación informática citada.

La empresa pública de emergencias sanitarias (EPES) en su ámbito provincial efectúa la recepción y canalización de notificaciones de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) urgente y alertas que se realice fuera de horario laboral.

El segundo nivel de SVEA es el servicio de salud de la delegación provincial de la Consejería de Salud, que cuenta con una unidad de vigilancia epidemiológica. Garantiza las actividades del sistema en toda la provincia, y en concreto apoya y asesora al primer nivel en sus funciones, además analiza y valida las declaraciones efectuadas. Coordina las investigaciones y medidas puestas en marcha si la situación de riesgo excede el ámbito de distrito. Informa en su ámbito geográfico a la población de las situaciones de riesgo así como de las medidas de control necesarias.

El tercer nivel de SVEA es el servicio de epidemiología y salud laboral de la Dirección General de Salud Pública y Participación de la Consejería de Salud. Sus actividades son la coordinación, evaluación y realización de propuestas de mejora del sistema, analizar la información generada por éste, publicar un boletín semanal e informes sobre EDO y alertas, informar a otros sectores implicados de la Consejería: sanidad ambiental, higiene alimentaria, promoción de la salud, o a otros Organismos: consumo, sanidad animal, otras comunidades autónomas. Se integra en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Sanidad y Consumo. Otras actividades son: comunicar situaciones de riesgo de ámbito autonómico al sistema, coordinar intervenciones de ámbito de más de una provincia, difundir a la población los mensajes de protección necesarios, desarrollar la aplicación informática y sistema de comunicaciones del sistema.

1.2. Principal normativa aplicable en el SVEA.

- Real Decreto 2210/1.995 de 28 de diciembre por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Decreto 66/1.996 de 13 de febrero por el que se constituye en la Comunidad de Andalucía el Sistema de Vigilancia Epidemiológica y se determinan normas del mismo (BOJA del 19 de marzo de 1.996).
- Orden de 19 de Diciembre de 1.996 por la que se desarrolla el sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía y se establece la relación de Enfermedades de Declaración Obligatoria (BOJA del 9 de Enero de 1.997).
- Decisión nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de septiembre de 1.998, por la que se crea una red de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles en la Comunidad. (DOCE del 3 de Octubre)
- Ley 2/98 de Salud de Andalucía, especifica igualmente las actividades de vigilancia epidemiológica (Art. 15, apartado 5) y el establecimiento de registros y métodos de análisis de la información para el conocimiento de las distintas situaciones relacionadas con la salud individual y colectiva (Art. 19, apartado 1).
- Resolución SC 36/99 (16-6) del Servicio Andaluz de Salud sobre Sistema de Vigilancia Epidemiológica en asistencia especializada
- Orden de 17 de junio de 2002, por la que se modifica la de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía y se establece la relación de enfermedades de declaración obligatoria.

2. Enfermedades de declaración obligatoria.

2.1. Últimas modificaciones realizadas.

La Orden de 17 de junio de 2002 establece algunas modificaciones en la lista de EDO, condicionado por cambios ocurridos en la vigilancia epidemiológica tanto en el ámbito nacional como internacional. Cabe destacar lo siguiente:

- La normativa previa especificaba que la declaración ordinaria se realizaría preferentemente el mismo día que se establece la sospecha diagnóstica o como máximo antes de finalizar la semana epidemiológica. Con la implantación en 2003 de la nueva aplicación informática de soporte esta declaración puede realizarse en el mismo instante de la detección del problema.
- Se regula por Orden del 21 de febrero de 2001 (BOE del 1 de marzo) la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en relación con las encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas.
- El Plan Nacional de Eliminación del Sarampión en España, aprobado en abril de 2000, contempla para cada caso sospechoso de esta enfermedad su confirmación por laboratorio e investigación epidemiológica inmediata, por lo que es necesaria

su declaración de carácter urgente.

- Para atajar con rapidez brotes de brucelosis, hepatitis A y fiebre tifoidea y paratifoidea, es preciso que ante la mera sospecha de un caso de transmisión alimentaria de estas enfermedades, su declaración urgente y así garantizar la respuesta inmediata.

- La globalización del comercio, con rapidez de intercambios internacionales de personas y bienes, el envejecimiento de la población, y la mayor prevalencia de inmunodeprimidos, hace necesaria una vigilancia epidemiológica de enfermedades emergentes y reemergentes. Es por ello por lo que se incorpora a la vigilancia como EDO: tularemia, criptosporidiasis, aspergilosis, anisakiasis, campilobacteriosis e infecciones por *Escherichia coli* O157.

- Para responder a lo establecido en la Decisión de la Comisión Europea de 22 de diciembre de 1.999 relativa al sistema de alerta precoz y respuesta para la vigilancia y control de las enfermedades transmisibles, se hace necesario además someter a vigilancia la ocurrencia de cualquier enfermedad transmisible o agente infeccioso nuevos en el territorio de Andalucía, cuya ocurrencia pueda requerir una intervención urgente de los servicios de salud pública.

2.2. Lista de enfermedades de declaración obligatoria.

(En **negrilla** las modificaciones realizadas en la Orden de 2002, respecto a la Orden de 1996)

DECLARACION OBLIGATORIA ORDINARIA

Anisakiasis

Aspergilosis

Brucelosis

Campilobacteriosis

Carbunco

Criptosporidiasis

Disentería

Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas

Enfermedad de Lyme

Fiebre exantemática mediterránea

Fiebre recurrente por garrapatas

Fiebres tifoidea y paratifoidea

Gripe

Hepatitis A

Hepatitis B

Hepatitis vírica, otras, Herpes genital

Infección gonocócica

Infección genital por *Chlamydia trachomatis*

Leishmaniasis

Lepra

Paludismo
Parotiditis
Rubéola
Rubéola congénita
SIDA
Sífilis y sífilis congénita
Tétanos y tétanos neonatal
Tos ferina,
Tuberculosis respiratoria y de otras localizaciones,
Varicela.

DECLARACION OBLIGATORIA URGENTE

Alertas en Salud Pública:

- a) Aparición súbita de riesgos que requieran intervención inmediata de los servicios de salud pública.
- b) Aparición de brotes epidémicos o agrupaciones inusuales de casos, con independencia de su naturaleza y causa.

EDO de declaración urgente:

Botulismo

Brucelosis cuando se sospecha su transmisión alimentaria

Cólera

Difteria

Enfermedad Meningocócica

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae b*

Fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito no detectados en el programa de detección de metabolopatías.

Fiebre amarilla

Fiebres tifoidea y paratifoidea cuando se sospecha su transmisión alimentaria

Hepatitis A cuando se sospecha su transmisión alimentaria

Infección por Escherichia Coli O157

Legionelosis

Listeriosis

Meningitis tuberculosa

Meningitis infecciosas, otras

Parálisis flácida

Peste

Poliomielitis

Rabia

Reacciones postvacunales graves

Sarampión

Tifus exantemático

Triquinosis

Tularemia

Enfermedad transmisible emergente o reemergente, o agente infeccioso nuevo en el

territorio de Andalucía, cuya ocurrencia pueda requerir una intervención urgente de los servicios de salud pública.

EL SISTEMA CENTINELA DE GRIPE EN ANDALUCIA

La vigilancia epidemiológica en Andalucía de la gripe mediante la tradicional declaración de EDO, se complementa, desde la temporada epidemiológica 1994-1995, con la vigilancia microbiológica y la notificación de datos individualizados de casos sospechosos que proporciona el grupo de participantes en la notificación voluntaria de gripe (Grupo de Vigilancia de Gripe). En la temporada 1998-1999 se amplió el Grupo hasta llegar a la participación de un profesional de 20 centros de atención primaria. En la temporada 2005-2006 se pretende ampliar el número de centros participantes, para lograr una mayor cobertura para la vigilancia poblacional.

También participan como soporte de este sistema centinela la unidad de virología del laboratorio de microbiología del hospital Virgen de las Nieves de Granada, la Dirección General de Salud Pública y Participación de la Consejería de Salud y la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud.

El objetivo de este grupo es conocer en esta Comunidad Autónoma el comportamiento epidemiológico y las características virológicas de la gripe cada temporada, mediante la vigilancia de ambos aspectos de la enfermedad. Todos los participantes realizan tanto vigilancia epidemiológica como virológica, esta última mediante la recogida de muestras de frotis faríngeo.

Andalucía participa en el “European Influenza Surveillance Scheme” (EISS): la información a este sistema es facilitada a través del Centro Nacional de Epidemiología (CNE), organismo que coordina todas las redes centinelas de gripe de aquellas comunidades autónomas que la tienen implantada.

Como ejemplo del análisis epidemiológico sobre la gripe que se realiza gracias a la participación de este grupo centinela, podemos mencionar que en la temporada 2004-2005, este Grupo ha registrado un total de 760 casos sospechosos de esta enfermedad, con una tasa de 949 casos por cada cien mil habitantes para una población de referencia de 80,091 personas. Con estos datos, se puede calificar la temporada de intensidad moderada, con unas tasas de incidencia dentro de los valores esperados y menores que los registrados en la anterior, en que la tasa fue de 1,029 casos por cien mil. La distribución por género es prácticamente al 50% en ambos. La distribución por grupos de edad se observa en la tabla siguiente

Grupo de edad	0-4 años	5-14 años	15-39 años	40-64 años	>64 años
Nº casos (%)	86(11,3)	186(24,5)	256(33,7)	181(23,8)	51(6,7)

Fuente: SVEA, SESL DGSP

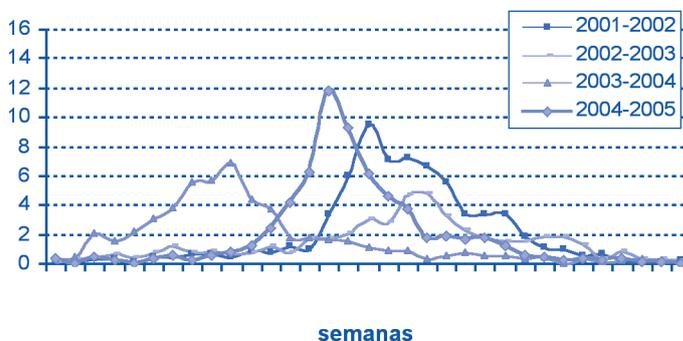
Un 8,7% de los casos se presenta en grupos de los considerados de alto riesgo. Un 9% del total de casos estaban previamente vacunados, de éstos en menores de 65 años era sólo un 5% del total, y en mayores de 64 años un 64,7%.

De todos los casos, el laboratorio de microbiología ha analizado 296 muestras, recogidas por los 20 profesionales participantes, de frotis faríngeos de personas que cumplían los requisitos de “sujetos a estudio” (Persona de cualquier edad con síndrome febril (>38°) más un cuadro respiratorio en general, que se encuentre dentro de los tres primeros días desde que se iniciaron los síntomas). Se han obtenido 75 aislamientos de virus influenza, esto es el 25% de las muestras, que se han distribuido entre 55 virus tipo A (H3N2) y 20 tipo B.

El primer aislamiento de virus influenza tipo A se registró la semana epidemiológica 48 de 2004 (última semana de noviembre), y se mantuvo circulando hasta la semana 7 de 2005 (segunda quincena de febrero); la semana 5 se aisló el primer virus tipo B, que ha persistido hasta la semana 15, casi el final de la temporada. Las semanas con mayor número de aislamientos han sido la 2 y 3 de 2005 que entre ambas acumulan el 25% del total.

En la gráfica se presenta la evolución de la temporada que aquí se describe junto con las tres previas, según la razón nº de casos / nº de informantes por semana.

Gráfico 1. Gripe centinela Andalucía. Índice semanal 2001-2002 a 2004-2005



Fuente: SVEA, SESL DGSP

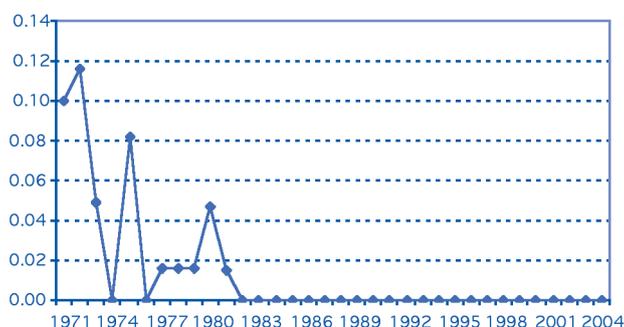
8. Evolución de las enfermedades infecciosas incluidas en calendario

Difteria

El último caso de difteria se notificó en Andalucía en 1981. Hay que tener en cuenta que en 1945 se introduce con carácter obligatorio la vacunación frente a esta enfermedad en España, produciéndose en los años siguientes (años 50 y 60) un descenso muy importante en la incidencia de la misma.

Las últimas epidemias de la enfermedad ocurridas en los años noventa en Rusia y países del Este de Europa pusieron en alerta a los países occidentales, donde la protección frente a la enfermedad en la edad adulta es baja. Los datos de la Encuesta Seroepidemiológica de Andalucía (1996) mostraban que el 55% de la población entre 30-39 años no tenía protección frente a la enfermedad. Estas cifras son acordes con el tipo de vacuna que se está utilizando frente a la difteria. La inmunidad adquirida por esta vacuna persiste inalterada durante 5 años, disminuyendo progresivamente hasta los 10 años, por lo que para mantener la inmunidad, se hace necesaria una dosis de recuerdo cada 10 años. Hasta 1996 el calendario vacunal andaluz no recogía ninguna dosis de recuerdo de difteria. Ese año se introdujo en calendario una dosis de recuerdo a los 6 y 14 años, así como cada diez años, siguiendo la misma pauta de vacunación que se sigue frente al tétanos.

Figura 1. Evolución de la difteria en Andalucía (1971-2004). Tasas anuales x 100.000 hab.



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

Tétanos

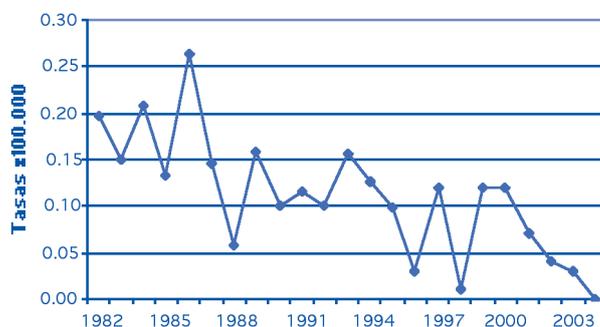
Esta enfermedad se incluye en el listado EDO en 1982. El número de casos oscila mucho de unos años a otros. Desde 1982, el año que más casos se han declarado ha sido 1986 con 18 casos, en el año 2004 no se ha declarado ningún caso de tétanos en Andalucía.

Los casos declarados corresponden a población adulta, concentrándose más del

70% de los casos en mayores de 59 años. La Encuesta Seroepidemiológica de Andalucía (1996) mostraba que hasta los 20 años el porcentaje de población protegido frente al tétanos era muy elevado (95-98%), con bajadas importantes en los siguientes grupos de edad, mostrando la existencia de una gran proporción de población adulta susceptible. Por ello, es necesario promover la vacunación frente a tétanos en la población adulta.

Durante el periodo 1997-2004 no se ha notificado en Andalucía ningún caso de tétanos neonatal.

Figura 2. Evolución del tétanos en Andalucía (1982-2004). Tasas anuales x 100.000 hab.

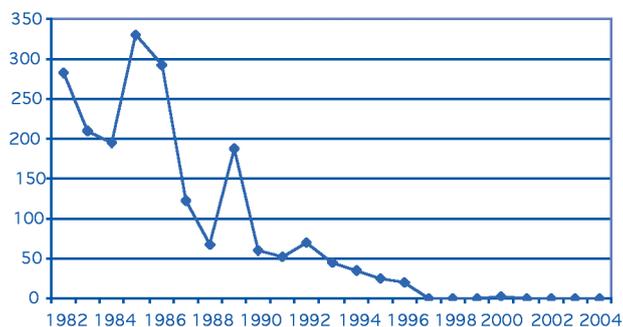


Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

Tos Ferina

Se incluye en las EDO en 1982. Desde ese año se han registrado varios picos en su evolución, en 1985 con una tasa de 333 por 100.000 hab. , en 1989 con 188 y 1992 con 68. A partir de ese año las tasas siguen una tendencia decreciente que se rompe en el año 2000, año en el que se notificaron 153 casos de tos ferina (tasa 2.1 por 100.000 hab). Durante ese año se declararon cuatro brotes de tos ferina, la edad de los casos en los mismos se situó fundamentalmente en el rango de educación infantil y primaria.

Figura 3. Evolución de la tos ferina en Andalucía (1982-2004). Tasas anuales x 100.000 hab.



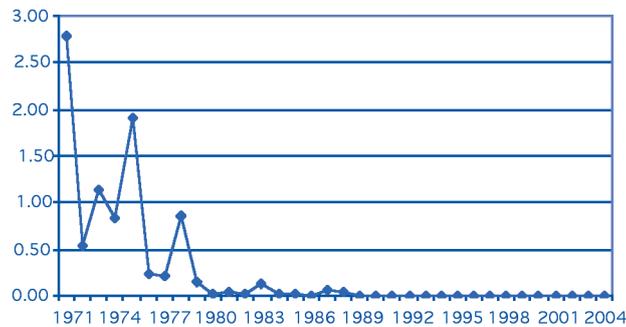
Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

Durante los años 2000-2004 se ha producido una disminución de la declaración de casos (tasa 0.34 en 2004). El grupo de edad con mayor número de casos notificados corresponde a los menores de 1 año y dentro de este grupo el mayor número de casos se da en los primeros seis meses de vida, en niños y niñas que no han iniciado o completado la primovacunación.

Poliomelitis

La incidencia de esta enfermedad sufrió una caída brusca con la introducción generalizada de la vacuna oral en 1963, presentando desde ese momento una tendencia descendente. En 1988 se dieron los últimos casos de poliomiélitis en Andalucía, en un brote que afectó a población marginal no vacunada.

Figura 4. Evolución de la poliomiélitis en Andalucía (1971-2004). Tasas anuales x 100.000 hab.



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

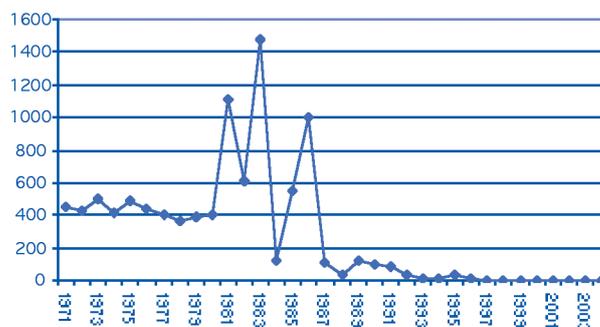
En 1988 se puso en marcha el Plan de Erradicación Mundial de Polio, en junio de 2002 la Región Europea de la OMS obtuvo la certificación de Región libre de polio. Entre las actividades propuestas por la O.M.S., para la obtención del certificado de erradicación de la poliomiélitis en la Región Europea de la OMS, se contemplaba la implantación de un sistema de vigilancia de parálisis flácida aguda (PFA) en menores de 15 años, que demostrara la capacidad de detectar o descartar de forma rápida y con unos criterios de calidad adecuados, la posible existencia de un caso de poliomiélitis. Este sistema se puso en marcha en Andalucía y en el resto de España en enero de 1998.

Sarampión

El patrón epidemiológico del sarampión hasta final de los años ochenta, presentaba ondas epidémicas cada dos o tres años. En el momento que la cobertura de vacunación con triple vírica empieza a ser importante (final de los años ochenta), se rompe este patrón apareciendo ondas epidémicas más distanciadas entre sí y de menor incidencia. En Andalucía, en las dos últimas décadas, el año 1983 es el año en el que se alcanza la tasa más alta (1490

por 100.000 hab), el siguiente año epidémico fue 1986, con una tasa de 1007, considerándose que ese año se produjo la última gran epidemia de sarampión en Andalucía. Desde ese momento hay una tendencia decreciente en la incidencia de la enfermedad que se rompe en 1989, siguiente año epidémico pero ya con una tasa de 125 y 1995, último año epidémico con una tasa de 39. Desde 1997, las tasas de incidencia de la enfermedad han alcanzado valores muy bajos, por debajo de 1 por 100.000 excepto en el año 2003 (tasa 2.51), año en el que la epidemiología del sarampión en Andalucía viene marcada por el brote epidémico ocurrido durante los meses de enero a junio en la provincia de Almería. Los casos se presentaron mayoritariamente (72% de los casos de 2003) entre las edades no protegidas por la vacunación, menores de 16 meses y adultos jóvenes (20-35 años). En el año 2004, aunque se notificaron 3 casos, 2 de ellos se produjeron en diciembre de 2003 por lo que están contabilizados en ese año, sólo hubo un caso compatible de sarampión (tasa 0.01) que no se pudo confirmar o descartar por laboratorio al no enviarse muestras para su estudio.

Figura 5. Evolución del sarampión en Andalucía (1971-2004). Tasas anuales x 100.000 hab.



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

Durante el año 2001 se puso en marcha el Plan de Eliminación del Sarampión en Andalucía, al igual que en el resto de España. Este Plan introdujo cambios en la vigilancia epidemiológica del sarampión, ya que el objetivo de la misma es la rápida detección de la circulación del virus en la población y la adopción de las medidas adecuadas de control. Los principales cambios fueron los siguientes:

1. Definición de caso sospechoso más sensible que la anterior.
2. Declaración urgente de los casos sospechosos.
3. Confirmación de los casos mediante pruebas de laboratorio.
4. Investigación de todos los casos sospechosos.

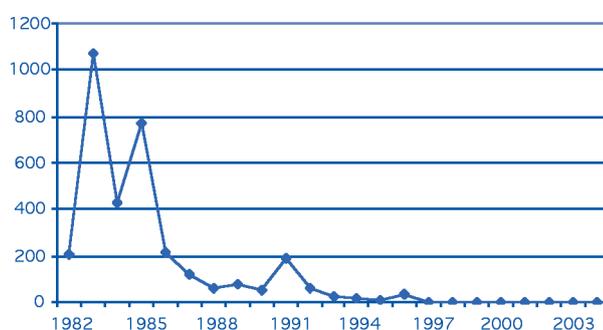
El Plan de Eliminación de sarampión de Andalucía y España plantea como objetivo la eliminación del sarampión autóctono para el año 2005. En la Región Europea este objetivo se ha planteado para el año 2010.

Rubéola

Esta enfermedad se incluye en el sistema de notificación EDO en 1982. Los

primeros años de declaración son los que presentan las tasas de incidencia más elevadas de la enfermedad, 1983 y 1985 con 1082 y 777 casos por 100.000 hab respectivamente. Al igual que lo ocurrido con el sarampión en la segunda mitad de los años ochenta, la incidencia de la enfermedad baja y aunque se producen picos epidémicos en 1991 y 1996, cada vez son de menor intensidad (185 y 30 por 100.000 hab respectivamente). La introducción de la vacuna en el calendario vacunal y las elevadas coberturas alcanzadas en los últimos años son las responsables de esta caída en la incidencia de la enfermedad. En 1997 la tasa de incidencia fue de 2,31 casos por 100.000 hab y en 1998 de 0,94, manteniéndose por debajo de 1 por 100.000 en los años siguientes hasta alcanzar la tasa de 0.15 por 100.000 en 2004.

Figura 6. Evolución de la rubéola en Andalucía (1982-2004). Tasas anuales x 100.000 hab.



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

La información aportada por la Encuesta Seroepidemiológica de Andalucía (1996), muestra como la mayor bolsa de susceptibles para padecer la enfermedad, eran los hombres entre los 15 y 30 años. Esto es consecuencia de haber mantenido durante unos años en el calendario vacunal una dosis de vacuna frente a la rubéola a los 11 años sólo para niñas. En 1990, se introduce en calendario vacunal de Andalucía una segunda dosis de triple vírica para ambos sexos a los 11 años. La seroprevalencia encontrada en mujeres en todos los grupos de edad se situaba en 95% o más, esta situación es importante para la prevención del síndrome de rubéola congénita.

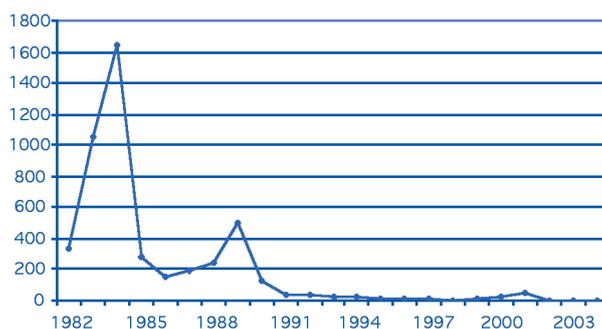
Parotiditis

Al igual que la rubéola, la parotiditis se introdujo en el sistema de declaración EDO en 1982. En 1984 se alcanza la tasa más alta de incidencia de la enfermedad con un valor de 1655 casos por 100.000 hab. A partir de ese año la enfermedad redujo su incidencia de forma importante hasta 1989, último pico importante registrado con una tasa de 504 por 100.000 hab. Durante la década de los años 90 se produjo un descenso continuado en las tasas de incidencia de parotiditis alcanzando el punto más bajo en 1998 con una tasa de 6.30 por 100.000 hab. Esta tendencia decreciente se interrumpe en 1999 con una tasa de 6.98 y se invierte en los dos años siguientes con 2189 casos en el año 2000 (tasa de 29.75)

y 3605 casos en el año 2001 (49.00). Este ascenso se inició en 1999, a expensas fundamentalmente de dos distritos, por lo que la repercusión en la tasa de toda la Comunidad no fue muy notable.

En los años 1999, 2000 y 2001 la edad que concentró el mayor número de casos fue los 5 años en 1999, 3 y 4 años en el año 2000 y los 4 años en 2001, edades que corresponden a niños que recibieron la vacuna triple vírica en los años de máxima utilización de la vacuna que contenía la cepa Rubini de parotiditis. Esta cepa vacunal presentó una baja efectividad frente a esta enfermedad, manteniéndose altas coberturas vacunales de triple vírica, próximas al 95%. Como medida de control de esta situación, durante los años 2001 y 2002 se llevó a cabo una campaña extraordinaria de vacunación a nivel de toda la Comunidad con objeto de que todos los niños entre 4 y 11 años de Andalucía recibieran la segunda dosis de triple vírica priorizando los niños de 4 y 5 años durante el año 2001. En el año 2002 la tasa disminuyó a 3.877, continuando el descenso en los años 2003 y 2004 (2.56 y 1.97).

Figura 7. Evolución de la parotiditis en Andalucía (1982-2004). Tasas anuales x 100.000 hab.

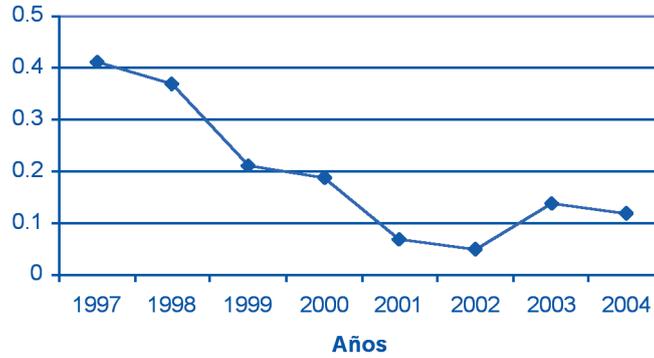


Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*

La enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* (Hi) se considera Enfermedad de Declaración Obligatoria en Andalucía desde el año 1997. En 1998 se incluye la vacunación frente al Hi serotipo b en el calendario vacunal a los 2-4-6- y 15 meses, comenzando la misma con la cohorte de niños nacidos a partir de 1 de enero de 1998. Las tasas por 100.000 hab. de esta enfermedad en el periodo 1997-2002 han presentado una tendencia decreciente. Esta disminución se ha debido fundamentalmente a la disminución de casos en el grupo de menores de 5 años pasando de 22 casos en 1997 (de ellos, 17 casos de meningitis) a 1 caso en los años 2002, 2003 y 2004.

Figura 8. Evolución de la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en Andalucía (1997-2004). Tasas anuales.



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

Enfermedad meningocócica

Se conocen 13 serogrupos de *N meningitidis*, aunque la mayoría de las cepas responsables de enfermedad invasiva corresponden a los serogrupos A, B, C, W135 e Y. En Andalucía, así como en el ámbito nacional, el serogrupo B ha sido tradicionalmente el predominante, pero desde la temporada epidemiológica 1995-96, se constata un incremento en el número de cepas del serogrupo C, probablemente asociado a un cambio de subtipo. La vacunación en calendario en Andalucía con la nueva vacuna conjugada para la Enfermedad meningocócica C comenzó en Julio de 2000, ampliándose a los menores de seis años en Septiembre de ese mismo año. En años sucesivos se ha ido ampliando la cobertura de vacunación a cohortes de más edad hasta incluir a los menores de 20 años.

Figura 9. Evolución de la enfermedad meningocócica en Andalucía (1970-2004). Número de casos declarados.



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

En la figura 9 se muestra la evolución temporal de los casos de meningitis desde 1970 hasta 2004, se observa que, tras el pico de incidencia sucedido en 1978, el número de casos ha ido descendiendo progresivamente hasta alcanzar los niveles más bajos en la actualidad. Desde el año 2000 se ha producido un descenso en la incidencia de enfermedad meningocócica, a expensas fundamentalmente del serogrupo C (tabla1) y, en especial, en aquellas edades que se benefician de la vacunación.

Incidencia enfermedad meningocócica en Andalucía por serogrupo. 2000-2004

	2000		2001		2002		2003		2004	
	Casos	Tasas								
Serogrupo B	87	1,2	69	0,95	74	1,02	102	1,4	95	1,24
Serogrupo C	128	1,77	38	0,53	52	0,72	35	0,48	23	0,3
Total serogrupos	336	4,57	152	2,07	198	2,68	181	2,43	154	2,11

Enfermedad	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
CARBUNCO	1	0	1	1	4	1	0
COLERA	0	0	0	0	0	0	0
DIFTERIA	0	0	0	0	0	0	0
FIEBRE AMARILLA	0	0	0	0	0	0	0
ENF. DE LYME	3	4	2	1	1	1	3
ENF INV <i>Haemophilus influenzae</i>	29	15	14	5	4	10	9
ENF. MENINGOCOCICA	262	342	336	152	198	181	154
FIEBRE TIFOIDEA-PARATIFOIDEA	53	60	45	39	48	37	17
GRUPE	122349	108336	85477	14519	48929	21979	-
HEPATITIS A	319	58	69	143	68	58	87
HEPATITIS B	153	161	201	133	165	134	121
MENINGITIS TUBERCULOSA	9	8	5	6	4	10	8
PALUDISMO IMPORTADO	26	21	36	30	30	31	35
PESTE	0	0	0	0	0	0	0
POLIOMIELITIS	0	0	0	0	0	0	0
PAROTIDITIS	463	507	2189	3605	285	188	145
RABIA	0	0	0	0	0	0	0
RUBEOLA	67	32	29	18	16	12	11
SARAMPION	38	24	35	13	3	185	3*
TETANOS	1	9	9	5	3	2	0
TOSFERINA	18	30	153	79	32	34	25
TUBERCULOSIS	1366	1418	1226	1235	1206	1159	1214
VARICELA	20588	29466	13349	15174	19449	10551	-

(*).- 2 casos iniciaron síntomas en 2003, aunque se notificaron en 2004.

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía

ANDALUCIA TASAS POR 100.000 HABITANTES 1998 – 2004

Enfermedad	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
CARBUNCO	0.01	0.00	0.01	0.01	0.05	0.01	0.00
COLERA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
DIFTERIA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
FIEBRE AMARILLA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ENF. DE LYME	0.04	0.05	0.03	0.01	0.01	0.01	0.04
ENF. INV. <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i>	0.39	0.20	0.19	0.07	0.05	0.14	0.12
ENF. MENINGOCOCICA	3.56	4.65	4.57	2.07	2.68	2.43	2.11
FIEBRE TIFOIDEA-PARATIFOIDEA	0.72	0.82	0.61	0.53	0.65	0.50	0.23
GRIPE	1662.90	1472.45	1161.76	197.33	665.02	298.73	-
HEPATITIS A	4.34	0.79	0.94	1.94	0.92	0.79	1.18
HEPATITIS B	2.08	2.19	2.73	1.81	2.24	1.82	1.64
MENINGITIS TUBERCULOSA	0.12	0.11	0.07	0.08	0.05	0.14	0.11
PALUDISMO IMPORTADO	0.35	0.29	0.49	0.41	0.41	0.42	0.48
PESTE	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
POLIOMIELITIS	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
PAROTIDITIS	6.29	6.89	29.75	49.00	3.87	2.56	1.97
RABIA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
RUBEOLA	0.91	0.43	0.39	0.24	0.22	0.16	0.15
SARAMPION	0.52	0.33	0.48	0.18	0.04	2.51	0.01
TETANOS	0.01	0.12	0.12	0.07	0.04	0.03	0.00
TOSFERINA	0.24	0.41	2.08	1.07	0.43	0.46	0.34
TUBERCULOSIS	18.57	19.27	16.66	16.79	16.39	15.75	16.50
VARICELA	279.82	400.49	181.43	206.24	264.34	143.40	-

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía



Bibliografía general de inmunizaciones

- Ad hoc* WORKING GROUP FOR THE DEVELOPMENT OF STANDARDS FOR PEDIATRIC IMMUNIZATION PRACTICES. «Standards for Pediatric Immunization Practices». JAMA 1993; 269: 1817-1822.
- ASOCIACIÓN MEXICANA DE PEDIATRÍA, A.C. Inmunizaciones. México, Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. 1995.
- Australian Immunization Handbook, 8.^a ed. 2003. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Sept. 2003. Disponible: <http://immunise.health.gov.au/handbook.htm>
- BENENSON, A. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Washington Organización Panamericana de Salud. 16.^a edición, 1997.
- Canadian Immunization Guide. 6.^a edición 2002. Population and Public Health Branch (PPHB). Ottawa (Ontario) 2002. Disponible: <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/index.html>
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. «Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions». MMWR 1996; 45 (No. RR-12): 1-35.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. «Combination Vaccines for Childhood Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». MMWR 1999; 48 (NoRR-5): 1-14.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. «General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)». MMWR 2002; 51 (No. RR-2): 1-35.
- CORACHÁN, M., GASCÓN, J., RUIZ, L., BATTESTINI. Salud y viajes. Manual de consejos prácticos. Barcelona, Madson-Salvat Medicina 1993.
- CRUZ, M. Manual de Pediatría. Madrid, Ergon 2003.
- DENNEHY, P.H., JOST, E.E., PETER, G. «Active Immunizing Agents». En: FEIGIN, R.D., CHERRY, J.D. (eds.). Textbook of Pediatric Infectious diseases. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders 1998; 2731-2769.
- DIRECCIÓN GENERAL DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD. CONSEJERÍA DE SALUD. Manual de inmunizaciones. Comunidad autónoma de Madrid 1994.
- EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF VACCINE-PREVENTABLE DISEASES. The Pink Book Course Textbook. 7th edition, 2003. Disponible: <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/>

- GENERALITAT DE CATALUNYA. DEPARTAMENT DE SANITAT I SEGURETAT SOCIAL. Manual de Vacunacions. 3.^a ed. (Quaderns de salut pública). Barcelona 2000.
- GRUPO DE TRABAJO DE VACUNACIÓN EN EL ADULTO. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HIGIENE. Guía de Vacunación en el Adulto. Gráficas Laga, S.L. Madrid 1995.
- Immunization against Infectious Diseases (the «Green Book») 1996. London, Department of Health Wellington House 1996. Disponible: <http://www.doh.gov.uk/greenbook/index.htm>
- JENSON, H.B., BALTIMORE, R.S. (eds.). Pediatric Infectious Diseases. Principles and Practice. Norwalk (Connecticut) 1995.
- KASSIONS, G.C. Immunization, Precautions and Contraindications. Second Edition. London, Blackwell Scientific Publications 1994.
- LUTWICK, L.I. (Guest ed.). New Vaccines and New Vaccines Technology. Infect Dis Clin North Am 1999; 13:1.
- Manual de Vacunaciones del Adulto 2003. Atención Primaria en la Red. Fisterra.com. Disponible: <http://www.fisterra.com/tienda/producto.asp?id=171>
- Manual de Vacunaciones. Servicio Central de Publicaciones. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz 2001. Disponible: http://www.euskadi.net/sanidad/salud/vacunas_c.htm
- Manual de Vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas (1998-2001). Asociación Española de Pediatría. Madrid, Grafilia 2001.
- MARSHALL, G.S. (ed.). The vaccine handbook. A practical Guide for clinicians. Lippincott Williams & Wilkins 2004.
- NAVARRO, A., ESPÍN, M.I. Manual de Vacunaciones. Dirección General de Salud y Consumo. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales. Región de Murcia 1993.
- New Zealand Immunization Handbook 2002. Wellington, Ministry of Health, 2002. Disponible: www.moh.govt.nz/publications/immunisationhandbook2002
- OMS. International Travel and Health. Ed. WHO. Geneva 1997.
- PICAZO, J.J. Guía Práctica de Vacunaciones. Leganés (Madrid). Marco Gráfico 2002. Disponible: <http://www.vacunas.net/>
- PICAZO JJ (ed.). Guía práctica de vacunaciones para enfermería 2003. Leganés (Madrid), Marco Gráfico, 2003.
- PLOTKIN, S.A., ORENSTEIN, W.A. Vaccines. 4th ed. WB Saunders, Philadelphia 2004.
- «Red Book: 2003. American Academy of Pediatrics (AAP)». Report of the Committee on Infectious Diseases. En: PICKERING, L.K. (ed.) 26th ed. Elk Grove Village, IL.
- SALLERAS, L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. 2.^a ed. Barcelona, Masson 2003.
- State of the World's Vaccines and Immunization 2002. World Health Organization. Vaccines, Immunizations and Biologicals. Disponible: <http://www.who.int/vaccines/en/sowvi2002.shtml>
- STIEHM, E.R. «Passive Immunization». En: FEIGIN, R.D., CHERRY, J.D. (eds.). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders 1998: 2769-2802.
- The Jordan Report 20th Anniversary: Accelerated Development of Vaccines 2002. Disponible: <http://www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines/jordan20/>
- THOMPSON, R. Travel and Routine Immunizations. A Practical Guide for the Medical Office. Milwaukee, Shoreland Inc. 1997.
- ZIMMERNAN, M.D., CLOVER, M.D. En: GRIFFITH, J.A., DAMBRO, M.R. *et al.* (eds.). Los 5 minutos claves en la consulta de Atención Primaria. Vacunaciones. Inmunizaciones. Waverly Hispánica. Barcelona, eds. Médica y Espaxs 1996: 1130-1131.

Índice alfabético

A

Abreviaturas, 17
Absceso, 120
Ácidos nucleicos, vacunas, 53, 693
Acontecimiento adverso, 115
Acrónimos, 17
Adenitis, 120
Administración de vacunas, técnicas, 81
Administración de vacunas, vías, 80, 91
Adolescentes, vacunaciones, 272
Adopción internacional y vacunas, 829
Adrenalina, 961
Adsorción, 23
Adulto, calendarios vacunales, 281
Adyuvantes, 23, 693
Agencia Española del Medicamento, 146
Aglutinógenos, *B.pertussis*, 346
Agujas, 80
Alergia y vacunas, 123, 849, 973
Alertas bibliográficas, Servicios, 1031
Almacenamiento de vacunas, 62
Alotipo, 23
Anafilaxia, tratamiento, 960
Anafilaxia y vacunas, 849, 957
Anatoxina diftérica (ver toxoide diftérico)
Anatoxina tetánica (ver toxoide tetánico)
Anemia de células falciformes, 903
Anexos, 1049
Antibióticos en vacunas, 974, 1051
Anticoagulantes, 883
Anticuerpos, 24
Anticuerpos anti-HBc, 467

Anticuerpos anti-Hbe, 467
Anticuerpos anti-HBs, 467
Anticuerpos monoclonales, 24, 989, 1007
Antigenicidad, 36
Antígeno, concepto, 24
Antígeno Vi, 404
Antígeno de histocompatibilidad, 37
Antitoxinas, 24
Antrax (ver carbunco)
Apneas de la prematuridad, 122
Artralgias, 123
Artritis, 123, 135
Artritis reumatoide y vacunas, 135
Asma bronquial, 138, 853
Asplenia, vacunaciones, 903
Atención Primaria, vacunas, 281, 799,
Atenuación molecular, 693
Atopia, 138, 853
Ausencia de registro de vacunación, 810
Ausencia de vacunación, 808
Autismo y vacunas, 133, 629
Avidez, 24

B

Bases de datos, 1038
Bases inmunológicas de las vacunaciones,
35
BCG, 639, 893, 906, 934
Becegeitis, 122, 906
Bibliografía general de vacunaciones, 1057
en la web, 1031
Bioterrorismo y vacunas, 937

- Booster, efecto, 24
- Bordetella parapertussis*, 339
- Bordetella pertussis*, 339
- Botulismo, 948
- «Brighton Collaborative Groups», 118
- Brotos epidémicos, 159
 - cólera, 308, 313
 - enfermedad meningocócica, 483
 - fiebre tifoidea, 409
 - Hib, 448, 814
 - peste, 538
 - poliomielitis, 551
- Buscadores de datos biomédicos, 1038

- C**
- Cadena de frío, 59, 799
 - interrupción, 69
- Caducidad de las vacunas, 79
- Calendario de vacunaciones del adolescente, 272
 - del adulto, 281
- Calendarios de vacunaciones del niño, 242
- Calendarios de vacunaciones sistemáticas, 209, 231
- Calendarios vacunales, 810
 - EE.UU., 265
 - España, 242, 248, 264
 - Europa, 259
 - otros países, 259
- Cáncer y vacunas, 138, 696
- Carbunco, vacunas, 293, 946
 - calendario, 297
 - en situaciones de riesgo, 297
 - quimioprofilaxis, 298
 - tratamiento, 295
- Carnets de vacunaciones, 90, 197, 214, 287, 800, 802
- «Carrier» (ver transportador)
- «Catch-up», 805, 810
- CDC, 17
- Células NK; 37
 - presentadoras de antígenos, 39
- Celulitis, 437
- Centinelas (sistemas), 159
- Centros de Vacunaciones internacionales, 1067
- Cepa Schwartz, vacuna del sarampión, 610
- Jeryll Lynn, vacuna de la parotiditis, 623, 625
- Oka, vacuna de la varicela, 658
- Rubini, vacuna de la parotiditis, 625, 629
- simio RRV, vacuna del rotavirus, 767
- Certificado de vacunaciones, 197, 830
- «Cinturón de la meningitis», 485
- Citocinas, 24, 28, 38
- Citomegalovirus, 699
 - vacunas, 705
 - inmunoterapia pasiva, 1001
- Clasificación de las vacunas, 46
- Cloroquina, 408
- Clostridium tetani*, 330
- Colapso, (ver shock)
- Cólera, 302, 929
 - agente etiológico, 302
 - incidencia, 303
 - quimioprofilaxis, 312
 - vacunación, 306, 863, 929
 - calendario, 304
 - en casos especiales, 311
- Colitis ulcerosa, 129
- Complejo mayor de histocompatibilidad, 24, 40
- Compatibilidades vacunales, 92, 177, 237
- Complemento, 37, 39
- Complicaciones de las vacunaciones, 115
- Confidencialidad, 169
- Consejerías de Sanidad, 1056
- Consentimiento informado, 225
- Conservación de las vacunas, 58
- Conservantes, 852
- Consulta pediátrica y vacunaciones, 81
- Contenedores para vacunas, 72
- Contraindicaciones de las vacunas, 112, 213
 - específicas, 122
 - falsas, 112, 213, 853, 978
 - generales, 110
- Controversias sobre vacunaciones, 128
- Convivientes con inmunodeprimidos, 891
- Convulsiones, 121
- Corticoides y vacunaciones, 910
- Corynebacterium diphtheriae*, 316
- Coste-beneficio de las vacunaciones, 194, 238
- Coste-efectividad de las vacunaciones, 190, 238

- Coste-utilidad de las vacunaciones, 238
 Creutzfeldt-Jacob, enfermedad, 140
 Criterios de calidad de una web, 1015
 Criterios de vacunación, 77
 Cuestionario de contraindicaciones de vacunas, 114
 Cultivos celulares, vacunas, 33
 Cumplimiento del calendario vacunal, 797
- D**
- Declaración de enfermedades, 157
 obligatoria de enfermedades, 160
 Definiciones, 23
 Dengue, vacunas, 692
 Depresión transitoria de la inmunidad, 121
 Dermatitis y vacunaciones, 123, 880
 Determinante antigénico, 25
 Diabetes mellitus, 137
 Días Nacionales de inmunización, 556
 Diátesis hemorrágica y vacunaciones, 883
 Difteria, 201, 316
 agente etiológico, 316
 incidencia, 316
 inmunoterapia pasiva, 318
 quimioprofilaxis, 318
 vacunación, 319, 913
 calendario, 324
 en casos especiales, 327
 Distribución de vacunas, 71, 177
 DNA recombinante, vacunas, 53
 vacunas futuras, 695
 Dolor, reacción local, 120
 Dosis de recuerdo, 25
 Dosis de refuerzo, 25
 Drepanocitosis, 903
- E**
- Edad y vacunas, 810
 Edema, reacción vacunal, 120
 EDO, sistema, 159
 Efectividad, 25, 185, 234 (ver cada vacuna)
 de programas vacunales, 192
 evaluación, 182, 240
 Efecto adverso, 25
 Efectos secundarios de las vacunas, 110 (ver cada vacuna)
- Eficacia, 25, 181, 234
 Eficacia protectora, 182
 Eficiencia, 25, 189
 de programas vacunales, 189
 Eliminación de productos biológicos, 74
 Embarazo, contraindicación vacunas, 855
 vacunas durante, 285, 855, 840
 Embriofetopatías, complicación vacunal, 855
 Embrión de pollo, 124, 851
 EMEA, 136, 147
 Emergencia pediátrica, 958
 Encefalitis centroeuropea, 356, 933
 agente etiológico, 356
 incidencia, 356
 vacunación, 358, 856, 933
 calendario, 361
 en casos especiales, 362
 inmunoprofilaxis, 362
 Encefalitis, complicación vacunal, 122, 134
 Encefalitis japonesa, 365, 932
 agente etiológico, 365
 calendario, 371
 incidencia, 365
 vacunación, 368, 932
 Encefalomiелitis diseminada, 134
 Encefalopatía, complicación vacunal, 134
 Encefalopatía espongiiforme, 140
 Encuesta prevacunal, 78, 114
 seroepidemiológica, 116
 Enfermedad de Crohn, 129, 629
 Enfermedad inflamatoria intestinal, 129
 Enfermedad meningocócica, 483
 agente etiológico, 483
 incidencia, 483
 quimioprofilaxis, 913
 vacunación, 277, 490, 492, 496, 876, 913, 928, 934
 calendario, 491, 496
 en casos especiales, 498
 Enfermedad neumocócica, 206, 511
 agente etiológico, 511
 incidencia, 512
 revacunación, 861
 vacunación, 276, 518, 861, 876
 calendarios, 522, 530
 en casos especiales, 515
 Enfermedad viscerotrópica, 121

Enfermedades autoinmunes y vacunas, 135
Enfermedades crónicas, vacunas, 880
Enfermedades desmielinizantes, 134
Enfermedades neurológicas y vacunas, 885
Ensayos clínicos controlados con vacunas, 216
Enterotoxina *V.cholerae*, 302
Epiglotitis, 437
Episoma, 26
Epitopo, 26, 42, 153
Epstein-Barr virus, vacunas, 692
Equipo administración vacunas
Equipo almacenamiento vacunas, 64
Equipo distribución vacunas, 71, 799
Erradicación de la poliomielitis, 556, 572
de la viruela, 677, 691
del sarampión, 610
Escherichia.coli enterotoxigénico, vacunas, 692
Esclerosis múltiple, 134, 478
Escolaridad y vacunas, 823
Esplenectomía y vacunas, 904
Estrategias vacunales, 810
Estrategias vacunales de rescate, 810, 812
Estreptococo A, vacunas, 692
Estreptococo grupo B, 711
vacunas, 716
Estudiantes de Medicina, 840
Estudios casos/controles, 187
Estudios de cohortes, 185
Estudios de farmacovigilancia, 153
Evaluación de reacciones adversas, 144
Exantema, reacción vacunal, 123
Excipientes de vacunas, 975

F

Factores de riesgo, enfermedad meningocócica, 484
enfermedad por Hib, 234
Fagocitosis, 37
Fallo multiorgánico, 969
Fallo vacunal, 26
Farmacovigilancia, 144, 1059
Farmacovigilancia, Centros Estatales, 1059
Fecha caducidad vacunas, 73, 197
FEDRA, 147
Fenómeno Arthus, 120, 335

Fiebre, reacción vacunal, 120
Fiebre amarilla, 385, 930
agente etiológico, 385
incidencia, 385
vacunación, 390, 858, 930
calendario, 392
en casos especiales, 396
Fiebre tifoidea, 401, 928
agente etiológico, 401
incidencia, 401
vacunación, 404, 862, 928
calendarios, 406
en casos especiales, 409
Fimbrias *B. pertussis*, 339
Formaldehído, 852
Frigoríficos, conservación vacunas, 61
Fuentes de datos epidemiológicos, 166
de información, 157
Funciones del pediatra en vacunaciones, 818
Fundamentos de las vacunas, 35
Futuro, vacunas del, 691

G

Gammaglobulinas (ver inmunoglobulinas)
Gastroenteritis por rotavirus, 765
GAVI, 844
Gelatina en vacunas, 852
Glosario, 23
Gripe, 208, 413
agente etiológico, 413
aviar, 417
española, 419
incidencia, 414
quimioprofilaxis, 429
vacunación, 276, 420, 838
calendario, 425
en casos especiales, 429
Grupos antivacunas, 1045
Guarderías, vacunaciones, 823
Guías de vacunas en Internet, 1034
Guillain—Barre, síndrome, 135, 426, 478

H

Haemophilus influenzae tipo b, enfermedad invasiva, 204, 435
incidencia, 435

- quimioprofilaxis, 445, 916
 vacunación, 277, 437, 866, 874, 916,
 927
 calendario, 443
 en casos especiales, 445
 Haptenos, 26
 HbcAg, 468
 HbsAg, 467
Helicobacter pylori, vacunas, 727
 Hemaglutinina filamentosa *B.pertussis*, 339
 Hemaglutininas virus gripal, 413
 Hemofilia, 883
 Hepatitis A, 206, 277, 450
 agente etiológico, 450
 en guarderías, 458
 incidencia, 450
 inmunoprofilaxis, 914, 992
 inmunoterapia pasiva, 460, 958
 vacunación, 206, 277, 455, 839, 859,
 914, 932
 calendario, 459
 en casos especiales, 460
 Hepatitis A+B, vacuna, 456, 472
 vacunación, 477
 Hepatitis B, 205, 464
 agente etiológico, 464
 calendario vacunal, 476
 incidencia, 464
 inmunoprofilaxis, 479, 916, 994, 1004
 vacunación, 273, 464, 873, 860, 875,
 915, 927
 vacunación en casos especiales, 479
 Heridas, vacunación antitetánica, 337, 919
 Herpes zoster, 659
 Herpesvirus, vacunas, 692
 Hibridoma, 26
 Hipersensibilidad inmediata, 849, 959
 retardada, 124
 tipos, 123
 Hipótesis de la higiene, 138
 Hipótesis del triple riesgo, 135
 Hipotonía, reacción vacunal, 121
 Historia de las vacunaciones, 32
 HIV (ver infección por HIV)
 Hong-Kong, gripe de, 417
 Hospital y vacunas, 804, 826
 vacunaciones infantiles, 826
 del personal, 804, 826
- I**
 Idiotipo, 24, 31
 Idioto, 26
 Imputabilidad, 145
 Incidencia, 26, 29
 Incorrecciones vacunales, 810
 Índice temático, 5
 Induración, reacción local, 120
 Industria farmacéutica en la web, 1044
 Infección aguda y vacunación, 112
 Infección por HIV, vacunación, 694, 736
 vacunaciones en, 905
 Infecciones heterólogas, 139
 Infecciones por vacunas, 122, 139, 200
 Influenza (ver gripe)
 Información a padres y cuidadores, 197
 a profesionales sanitarios, 834
 Inmigrantes y vacunas, 801, 829
 Inmunidad, 27
 activa, 35
 adaptativa, 37
 adquirida, 27
 colectiva, 27
 de adopción, 27
 de grupo, 27, 55
 específica, 37
 innata, 36
 neonatal, 871
 natural, 27, 35
 pasiva, 35
 protectora, 36, 42
 vacunal, 41
 Inmunización activa, 27
 Inmunización maternal, 856
 Inmunización pasiva, 983
 características, 983
 indicaciones, 991
 preparados, 986, 989
 Inmunodeficiencias, 27, 890
 y vacunaciones, 890
 Inmunodepresión y vacunaciones, 890
 Inmunogenicidad de vacunas, 27, 41
 cruzada, 526
 factores determinantes, 35
 Inmunógenos, 27
 Inmunoglobulinas, 27, 984
 hiperinmunes, 994

- intramusculares, 991, 994
- intravenosas, 997
- obtención, 984
- polivalentes, 991
- Inmunología vacunal, 41
- Inmunomoduladores, 693
- Inmunoprofilaxis, 990 (ver cada vacuna)
- Inmunosupresión, 526, 890, 909
- Inmunoterapia pasiva, indicaciones, 983, 990
- preparados, 983
- Instituciones en la web, 1041
- Instituciones especiales y vacunas, 823
- Intercambio de vacunas, 93, 98
- Interferencia inmunológica, 28
- Interferon, 41, 558
- Interleucinas, 38
- Internet y vacunas, 1013
- Interrupción de pautas vacunales, 812
- Intervalos entre vacunas, 93
- y productos inmunobiológicos, 93
- Invaginación intestinal, 768
- Investigación en vacunas, 691
- Isotipos, 28

J

- Jeringas para vacunación, 82
- (ver cada preparado)

K

- Koch, bacilo, 63

L

- Laboratorios comercializadores de vacunas, 1054
- Lactancia materna y vacunas, 867
- Latex, 852, 973
- Leishmaniosis, vacunas, 692
- Leucemia linfoblástica aguda, vacunación, 902
- Linfocitos B, 36
- activación, 39
- Linfocitos T, 38
- activación, 38, 39
- citotóxicos, 38

- cooperadores, 38
- Llanto inconsolable, 121
- Linfocitos T dependientes, vacunas, 53
- Linfocitos T independientes, vacunas, 53
- Lipopolisacáridos de *N.meningitidis*, 498
- Lipotimia, reacción vacunal, 121
- Lotes vacunales, 90, 197, 210
- Lupus eritematoso, 135
- Lyme, enfermedad de, 375, 932
- agente etiológico, 375
- incidencia, 375
- vacunación, 378, 933
- calendario, 381
- en casos especiales, 382

M

- Malaria (ver paludismo)
- Manipulación de las vacunas, 60, 72
- Manuales de vacunas en Internet, 1034
- Marcadores séricos de hepatitis B, 468
- postvacunales, 48
- Marginación social y vacunación, 843, 799
- Mefloquina, 408, 929
- Memoria inmunológica, 28, 40
- Meningitis aséptica, 122
- Meningococo, 204, 481
- meningitis, 487
- Meningococo B, vacunas, 501
- Microencapsulación de vacunas, 692
- Minorías étnicas y vacunas, 844
- Mimetismo molecular, 135, 143
- Miofascitis macrofágica, 122
- «Mopping up», 557, 816
- Morbillivirus*, 608
- Muerte súbita, 135
- Mycobacterium tuberculosis*, 632
- coinfeción con HIV, 637

N

- Nasofaringe, colonización *H.influenzae*, 435
- N.meningitidis*, 484
- «National Childhood Encephalopathy Study», 134
- Necrosis, reacción vacunal, 120
- Neisseria meningitidis*, 483

- Neomicina, alergia, 851, 974
 Neumococo (ver *Streptococcus pneumoniae*)
 Neumococo, resistencia a antibióticos, 529
 vacunación (ver enfermedad neumocócica)
 Neuraminidasa, virus gripal, 413
 Neuritis braquial, 120
 Neuritis óptica, 122
 Neveras portátiles, 72
 Niño mal vacunado, 810
 Nódulo cutáneo, reacción vacunal, 120
 Notificación de enfermedades, 146, 157
- O**
- Oportunidades perdidas de vacunación, 791
 Oportunistas, vacunas, 803
 Osteomielitis por BCG, 647
 Otitis media aguda, 528, 888
- P**
- Pacientes hospitalizados y vacunaciones, 826
 Padres y vacunaciones, 197, 214
 Palivimuzab, 782, 1007
 Paludismo, 747
 vacunas, 697, 747
 Pandemias, gripe, 419
 Panencefalitis esclerosante subaguda, 613
 Papilomavirus, vacunas, 743
 Parada cardiorrespiratoria, 964
 Parálisis flácida aguda, sistema de vigilancia, 555, 557
 Parotiditis, agente etiológico, 620
 incidencia, 621
 vacunación, 623, 836
 calendario, 625
 en casos especiales, 628
 Paratopo, 28
 Pautas vacunales, 242
 aceleradas, 808, 926
 correctoras, 810
 de rescate, 810
 interrupción, 812
 Péptidos sintéticos, vacunas, 31, 52, 693
 Perforinas, 40
- Personal de guarderías, vacunación, 823
 hospitalario, vacunación, 826
 sanitario, vacunación, 826, 834
 vacunador, 77
 Pertactina, 339
 Pertusis (ver tos ferina)
 Peste, 537, 950
 agente etiológico, 537
 incidencia, 537
 vacunación, 540, 864, 950
 calendario, 542
 en casos especiales, 544
 Plantas transgénicas y vacunas, 694
Plasmodium, 697, 747
 Pobreza y vacunas, 843
 Polio circulante derivada de vacuna, 552
 Poliomiелitis, 202, 547
 agente etiológico, 547
 incidencia, 548
 vacunación, 560, 859, 873, 917, 927
 calendario, 564, 569
 en casos especiales, 570
 Poliomiелitis parálitica asociada a vacunación, 563, 571
 Poliovirus, 547
 Polisacáridos capsulares en vacunas, 43, 52
 PPD, 635
 Precauciones en administración de vacunas, 112
 (ver cada preparado vacunal)
 Preguntas sobre vacunación infantil
 (ver cada capítulo)
 Prematuridad, vacunaciones, 870
 Preparación de vacunas, 79
 Presentación de antígenos, 38
 Prevalencia, 28
 Primovacunación, 29
 Producción de vacunas, 32, 128, 691
 Profilaxis postexposición, inmunoglobulinas, 913
 vacunas, 913
 Programa ampliado de erradicación de la polio, 562
 Programas de compensación de reacciones adversas, 149
 Programas de eliminación de enfermedades, 610
 Programas de farmacovigilancia, 144

Programas de vacunación, 236, 556, 643
Propiolactona, 852
Proteínas del huevo, 173, 1053
Proveedores de vacunas, 800

Q

Queiloide, reacción vacunal, 120
Quimiocinas, 29
Quimioprofilaxis (ver cada enfermedad vacunable)
Quiste antigénico, reacción vacunal, 118

R

Rabia, 578, 930
 agente etiológico, 579
 incidencia, 579
 inmunoprofilaxis, 592, 602, 919, 996
 vacunación, 588, 864, 919, 930
 calendario, 597
 en casos especiales, 601
Radioterapia, vacunaciones, 909
RCP (reanimación cardiopulmonar), 964
Reacción anafilactoide, 849, 958
Reacciones adversas, inmunoglobulinas, 988
Reacciones adversas vacunales, 115, 117, 145, 958 (ver cada vacunación)
Reacciones alérgicas a vacunas, 123
Reactivación: virus VVZ, 657
Receptor de célula B, 36
 T, 36
Reconocimiento de antígenos, 36
Recursos en Internet (ver cada capítulo)
Red de vigilancia epidemiológica, 159
Registro nominal de vacunaciones, 167
 numérico de vacunaciones, 166
Registros de vacunación, 90, 165, 810
Residuos vacunales, 74
Respuesta inmune, 29, 36, 39, 693
Retrasos de pautas vacunales, 812
Retrovirus y vacunas, 140
Revistas electrónicas de vacunas, 1026
Riesgos de las vacunas, 211, 224, 236
Rifampicina, quimioprofilaxis, 445, 499
Rotavirus, 761
 vacunas, 765

Rubéola, 203, 616
 agente etiológico, 616
 incidencia, 616
 inmunoprofilaxis, 628, 994
 vacunación, 619, 836
 calendario, 625
 en casos especiales, 628
Rubéola congénita, 618
Rubivirus, 616

S

Salmonella Typhi, 401
Saltos antigénicos, 413
Sarampión, 608
 agente etiológico, 608
 incidencia, 608
 inmunoprofilaxis, 628, 917
 inmunoterapia pasiva, 908, 993
 vacunación, 614, 835, 917
 calendario, 625
 en casos especiales, 628
Seguridad de las vacunas, 128, 144, 210, 235
Seroconversión, 29
Shock, 959
SIDA, 905
Siglas del texto, 17
Simultaneidad de vacunaciones, 31, 93, 98
Síncope, 121
Síndrome de dependencia del donante, 845
Síndrome de Down, vacunas, 887
Síndrome de la muerte súbita del lactante, 135
Síndrome óculo-respiratorio, 122
Sistema español de farmacovigilancia, 145
Sistema de información microbiológica (SIM), 159
Sistema inmune, sobrecarga, 139
Sistemas de alerta, 802
Situaciones epidemiológicas especiales, 913
Situaciones especiales para vacunación, 209, 947
Sociedades científicas en la web, 1043
Sordera, 122
SRP (ver triple vírica)
Streptococcus pneumoniae, 509
Supresión inmune, 139, 256

T

Tarjeta amarilla, 146
 Tasa de ataque, 29
 Técnicas de administración de vacunas, 77
 Teratogenicidad de las vacunas, 144, 154
 Termoestabilidad de las vacunas, 64,
 Tétanos, 201, 330
 agente etiológico, 330
 incidencia, 330
 inmunoprofilaxis, 337
 inmunoterapia pasiva, 996
 vacunación, 333
 calendario, 334
 en casos especiales, 336, 919
 Tetanospasmina, 330
 Tetravírica, vacuna, 672
 Tiomersal, 130, 336, 852, 974
 Títulos medios geométricos, 18
 Tolerancia inmunológica, 3029
 Tos ferina, 201, 339
 agente etiológico, 339
 incidencia, 339
 inmunoprofilaxis, 353
 quimioprofilaxis, 353
 vacunación, 343, 838, 917
 calendario, 345, 351
 en casos especiales, 353
 Toxoide diftérico, 319
 Toxoide tetánico, 333
Toxoplasma gondii, vacunas, 692
 Transmisión de cepas vacunales, 571, 668
 Transportador, 30
 Transporte de vacunas, 71
 Transplante de órganos sólidos, vacunación,
 899
 progenitores hematopoyéticos, 893
 Trastornos neurológicos, reacción vacunal,
 130
 Tratamientos inmunosupresores y vacuna-
 ción, 909
 Triple vírica, vacunas, 274, 608, 856, 926
 Trombocitopenia, 123
 Tuberculosis, 634
 agente etiológico, 634
 incidencia, 634
 quimioprofilaxis, 649, 918
 vacunación, 639, 8863, 918, 934

 calendario, 645
 en casos especiales, 648

Tularemia, vacunas, 866
 Tumores y vacunación, 902
 Ty21a, vacuna, 404

U

Urgencias, en reacciones vacunales, 957

V

Vacuna, 30, 234
 Vacuna triple vírica, 608, 624
 Vacunación Internacional, centros, 1067
 Vacunaciones, fundamentos inmunológi-
 cos, 35
 en situaciones desatendidas, 789
 en situaciones especiales, 209, 787, 947
 epidemiológicas, 913
 oportunistas, 803
 simultáneas, 31, 54
 no sistemáticas, 56
 sistemáticas, 31, 55
 Vacunas acelulares de la tos ferina, 346, 350
 adsorbidas, 30
 bases inmunológicas, 35
 combinadas, 30, 54, 100
 combinadas del futuro, 697
 comestibles, 694
 conjugadas, 30, 53
 conservación, 59
 contra el citomegalovirus, 705
 contra el estreptococo B, 716
 contra el *Helicobacter pylori*, 729
 contra el Hib, 436
 contra el HIV, 736
 contra el virus parainfluenza, 692
 contra el meningococo, 486, 492, 496
 contra el neumococo, 518
 contra el paludismo, 750
 contra el papilomavirus, 746
 contra el VRS, 777
 de la encefalitis centroeuropea, 356
 de la encefalitis japonesa, 365
 de hepatitis A+B, 456, 777
 de la enfermedad de Lyme, 375
 de la fiebre amarilla, 381

- de la gripe, 420
 - de la hepatitis A, 455
 - de la hepatitis B, 470
 - de la parotiditis, 620
 - de la peste, 540
 - de la poliomielitis, 560
 - de la rabia, 588
 - de la rubéola, 619
 - de la tos ferina, 343
 - de la tuberculosis, 639
 - de la varicela, 654, 664
 - de la viruela, 679
 - de subunidades, 42, 48, 51
 - del cólera, 306
 - del sarampión, 614
 - del tétanos, 333
 - DT, 319, 334
 - DTP, 275, 316, 334, 862, 873, 924
 - dTpa, 351
 - DTPa, 319, 334, 346
 - DTPe, 319, 334, 343
 - idiotípicas, 31, 693
 - inactivadas, 30, 49
 - manipulación, 59
 - monocomponentes, 31
 - monovalentes, 31
 - polivalentes, 31, 54
 - preventivas, 691
 - recombinantes, 31, 53
 - «resortantes», 31, 693
 - SRP (ver triple vírica)
 - T, 333
 - Td, 319, 333
 - terapéuticas, 692, 741
 - vivas atenuadas, 30, 48
 - VAERS, 150
 - Varicela, 207, 654
 - agente etiológico, 654
 - congénita, 659
 - incidencia, 654
 - inmunoprofilaxis, 672, 918
 - inmunoterapia pasiva, 996, 1002
 - perinatal, 659
 - quimioprofilaxis, 672
 - vacunación, 660, 836, 857, 918, 927
 - calendario, 670
 - en casos especiales, 672
 - Vectores, vacunas de, 31, 54, 693
 - Viajes internacionales, vacunaciones, 923
 - Vigilancia epidemiológica, 157
 - VIH (ver HIV)
 - Viruela, 677, 941
 - vacunación, 679, 680, 839, 865, 941
 - Virus respiratorio sincitial (ver VRS)
 - VPI, 567
 - VPO, 563
 - VRS, enfermedad por, 775
 - incidencia, 775
 - inmunización maternal, 782
 - inmunoprofilaxis, 782, 1007
 - vacunación, 777
- W**
- Webs de vacunas, 1013
- Y**
- Yersinia pestis*, 537, 951
- Z**
- Zona (ver Zoster)
 - Zonas aplicación de vacunas, 82
 - Zoster, herpes, 659



