

manuscript

# VACUNAS PEDIATRÍA<sup>en</sup>

2005

**CAV**  
Comité Asesor de Vacunas



## **Advertencia**

*Los autores han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurarse de que las indicaciones y las dosis que figuran en el libro son las correctas y las generalmente recomendadas por las autoridades sanitarias y la literatura médica, en el momento de la publicación del libro.*

*Sin embargo, queremos advertir a los lectores que deben consultar las recomendaciones y las informaciones que, de forma periódica, proporcionan las autoridades sanitarias y los fabricantes de los productos, y que no podemos hacernos responsables de las consecuencias que pudieran derivarse de cualquier error en el texto que haya podido pasar inadvertido.*

*Finalmente, cuando para la prevención de una determinada enfermedad haya más de una opción admitida, las recomendaciones del libro representan exclusivamente las preferencias de los autores sin que ello indique que otras opciones no puedan ser igualmente eficaces o recomendadas.*

- 1.ª edición española, 1996
- 1.ª edición latinoamericana, 1997
- Edición adaptada para Andalucía, 1998
- Edición adaptada para Canarias, 1999
- 2.ª edición latinoamericana, 2000
- 2.ª edición española, 2001
- 3.ª edición española, 2005

ISBN: 84-609-5631-8  
Depósito legal: M-21.352-2005  
Preimpresión: Fotocomposición Crisol, S.L.  
Impresión: Marco Gráfico Imprenta, S.L.



## ÍNDICE GENERAL

---

	<u>Página</u>
<b>Prólogo</b> .....	11
<b>Comité Asesor de Vacunas 2002-2005</b> .....	13
<b>Autores</b> .....	15
<b>Introducción</b> .....	21
<b>Siglas y acrónimos</b> .....	23
<b>1. Definiciones</b> .....	29
<b>2. Recuerdo histórico de las vacunas</b> .....	41
<i>Alfredo Blanco Quirós</i>	
<b>3. Principios básicos</b> .....	55
3.a. Epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles.....	55
<i>Alfredo Blanco Quirós</i>	
3.b. Epidemiología de las enfermedades prevenibles por vacunas .....	73
<i>Amós José García Rojas</i>	
3.c. Clasificación de las vacunas .....	81
<i>Alfredo Blanco Quirós</i>	
3.d. Desarrollo de las vacunas.....	89
<i>Fernando Marcotegui Ríos</i>	
3.e. Intervalos de administración de vacunas .....	97
<i>María Garcés Sánchez</i>	
3.f. Inmunidad colectiva o inmunidad de grupo .....	105
<i>M<sup>a</sup> Pilar Arrazola y José Ramón de Juanes</i>	

	<u>Página</u>
3.g. Inmunización pasiva ..... <i>Enrique Bernaola Iturbe</i>	116
3.h. Contraindicaciones de las vacunas..... <i>Javier Díez Domingo</i>	144
3.i. Seguridad de las vacunas. Farmacovigilancia..... <i>Héctor S. Izurieta, Francisco Giménez Sánchez, Soju Chang, Robert Ball y Pilar Diego Sanz</i>	150
3.j. Interacciones de las vacunas con otros tratamientos <i>Javier Díez Domingo</i>	177
3.k. Aspectos éticos y legales de las vacunas..... <i>Francisco Salmerón García, Agustín Portela Moreira y Aurora Limia Sánchez</i>	181
<b>4. Conservación, transporte y manipulación de las vacunas</b> ..... <i>Joan Batalla Clavell</i>	193
<b>5. Procedimientos generales de administración de vacunas</b> ..... <i>Enrique Bernaola Iturbe y María Garcés Sánchez</i>	211
<b>6. Vacunas de uso habitual</b> .....	231
6.a. Difteria ..... <i>Valentí Pineda Solas</i>	231
6.b. Tétanos ..... <i>Valentí Pineda Solas</i>	238
6.c. Tos ferina ..... <i>Valentí Pineda Solas</i>	249
6.d. Poliomieltis ..... <i>Enrique Bernaola Iturbe</i>	256
6.e. Virus de la hepatitis B..... <i>Francisco Giménez</i>	279
6.f. Enfermedad por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b .... <i>Francesc Asensi Botet y H. Peltola</i>	296
6.g. Meningococo ..... <i>María Garcés Sánchez y Julio Vázquez</i>	308
6.h. Sarampión ..... <i>Cristina M. Toscano</i>	326
6.i. Rubéola ..... <i>Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria</i>	339

	<u>Página</u>
6.j. Parotiditis.....	345
<i>Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria</i>	
6.k. Vacunas frente a la varicela.....	351
<i>J.A. Gómez Campdera</i>	
6.l. Enfermedad neumocócica.....	369
<i>Alfonso Delgado Rubio y Fernando de Juan Martín</i>	
<b>7. Vacunas no habituales.....</b>	<b>385</b>
7.a. Tuberculosis.....	385
<i>Guillermo Soza, Cristina Miranda y Enrique Bernaola Iturbe</i>	
7.b. Hepatitis A.....	404
<i>Enrique Bernaola Iturbe</i>	
7.c. Gripe.....	422
<i>José María Bayas Rodríguez</i>	
7.d. Fiebre tifoidea.....	436
<i>Alfredo Blanco Quirós</i>	
7.e. Cólera.....	445
<i>Fernando Carreras Vaquer</i>	
7.f. Fiebre amarilla.....	451
<i>Fernando Carreras Vaquer y Francisco Giménez Sánchez</i>	
7.g. Peste.....	460
<i>Valentí Pineda Solas</i>	
7.h. Encefalitis centroeuropea.....	465
<i>Jesús García Pérez</i>	
7.i. Rabia.....	473
<i>Fernando de Juan Martín</i>	
7.j. Encefalitis japonesa.....	488
<i>Jesús García Pérez</i>	
<b>8. Vacunas combinadas.....</b>	<b>497</b>
8.a. Difteria, tétanos y tos ferina.....	497
<i>Valentí Pineda Solas</i>	
8.b. Sarampión, rubéola y parotiditis.....	518
<i>Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria</i>	
8.c. Hepatitis A y hepatitis B.....	524
<i>Luis Salleras Sanmantí</i>	

	<u>Página</u>
8.d. Administración conjunta de vacunas .....	533
<i>María Garcés Sánchez y Valentí Pineda Solas</i>	
<b>9 Vacunación en viajes internacionales</b> .....	<b>545</b>
9.a. Vacunación pediátrica en los viajes internacionales .	545
<i>Rogelio López-Vélez</i>	
9.b. Prevención de la malaria en los viajes internacionales	564
<i>Rogelio López-Vélez</i>	
<b>10. Futuras vacunas</b> .....	<b>581</b>
10.a. Futuras Vacunas.....	581
<i>Juan J. Picazo de la Garza y</i> <i>Fernando González Romo</i>	
10.b. Vacunación frente a rotavirus .....	602
<i>Enriqueta Román Riechmann</i>	
10.c. Vacuna antipapilomavirus humano para la prevención del cáncer de cérvix .....	628
<i>José García-Sicilia López e</i> <i>Izaskun Dorronsoro Martín</i>	
<b>11. Calendarios vacunales</b> .....	<b>639</b>
<i>Gloria Mato Chaín y Alberto Mariano Lázaro</i>	
<b>12. Vacunación en situaciones especiales</b> .....	<b>659</b>
12.a. Estados fisiológicos .....	659
12.a.I. Vacunación y embarazo.....	659
<i>Valentí Pineda Solas</i>	
12.a.II. Vacunación y lactancia materna.....	665
<i>Félix Omeñaca Terés y José García-Sicilia</i>	
12.a.III. Vacunación en niños prematuros.....	667
<i>Félix Omeñaca Terés y José García-Sicilia</i>	
12.b. Estados patológicos.....	677
12.b.I. Vacunación en inmunodeprimidos y convivientes .....	677
<i>L. Sierrasesúmaga Ariznavarreta</i>	
12.b.II. Vacunación en niños con infección por VIH	695
<i>J. Tomás Ramos Amador y</i> <i>Enrique Bernaola Iturbe</i>	
12.b.III. Vacunación en niños alérgicos a las vacunas	707
<i>Enrique Bernaola Iturbe</i>	

	<u>Página</u>
12.b.IV. Vacunación en niños con diátesis hemorrágica .....	723
<i>L. Sierrasesúмага Ariznavarreta</i>	
12.b.V. Vacunación en niños hospitalizados.....	725
<i>J. Antonio Gómez Campderá</i>	
12.b.VI. Vacunación en niños con Síndrome de Down .....	730
<i>Fernando de Juan Martín y Enrique Bernaola Iturbe</i>	
12.b.VII. Vacunación en niños con enfermedades crónicas .....	735
<i>J. Antonio Gómez Campderá</i>	
12.c. Vacunación en niños mal vacunados.....	742
<i>José García Sicilia</i>	
12.d. Vacunación en niños inmigrantes y adoptados .....	752
<i>Jesús García Pérez</i>	
12.e. Vacunación en otras situaciones: guarderías y colegios	770
<i>José García Sicilia</i>	
12.f. Vacunación en personal sanitario con atención a niños .....	778
<i>J. Luis Arribas Llorente, Víctor M. Solano Bernard y María Jesús Hernández Navarrete</i>	
<b>13. Vacunación en adolescentes y adultos.....</b>	<b>791</b>
<i>José Ramón de Juanes Pardo y M<sup>a</sup> Pilar Arrazola Martínez</i>	
<b>14. Registros y fichas técnicas de las vacunas .....</b>	<b>805</b>
<i>Francisco Salmerón García, Agustín Portela Moreira y Aurora Limia Sánchez</i>	
<b>15. Bioterrorismo y vacunas.....</b>	<b>811</b>
<i>J. Antonio Gómez-Campderá y Fernando de Juan Martín</i>	
<b>16. Controversias en la seguridad de las vacunas. Mitos y realidades .....</b>	<b>827</b>
<i>Alfonso Delgado Rubio</i>	
<b>17. Situaciones urgentes en la práctica vacunal.....</b>	<b>857</b>
17.a. Reacción anafiláctica. Parada cardiorespiratoria.....	857
<i>Enrique Bernaola Iturbe, Carlos Romero Ibarra, Nuria Clerigue Arrieta y Juan Reynes Muntaner</i>	

	<u>Página</u>
17.b. Reanimación cardiopulmonar básica y avanzada en el paciente pediátrico .....	866
<i>Enrique Bernaola Iturbe, Carlos Romero Ibarra, Nuria Clerigue Arrieta y Juan Reynes Muntaner</i>	
18. Encuestas seroepidemiológicas .....	885
<i>Ángela Domínguez García y Lluís Salleras Sanmartí</i>	
19. Planificación y evaluación de programas de vacunación .....	901
<i>Amós José García Rojas</i>	
20. Registros de vacunación .....	911
<i>Raquel Zubizarreta Alberdi</i>	
21. Funciones del personal de enfermería en la vacunación .....	929
<i>Juan J. Picazo, Gloria Matos Chaín, Alberto Mariano Lázaro y Cristina Cedruín Lastra</i>	
22. Anexo. Recursos sobre vacunología en Internet .....	953
<i>Carlos A. Díaz Vázquez</i>	
Índice alfabético .....	967





## Prólogo

---

La Asociación Española de Pediatría (AEP) consciente de su responsabilidad en el campo de la Medicina Preventiva en la edad infanto-juvenil pone a disposición de sus socios así como del resto de los Médicos, Sanitarios y Autoridades, esta nueva versión (3ª edición) de su Manual de Vacunal actualizado a 2005.

Este Manual, como lo fueron sus predecesores, constituye la guía científica en la que se recogen los conocimientos más actuales en el campo de las Inmunizaciones. Hemos comentado en distintas ocasiones que la AEP está obligada a diseñar el mejor Calendario Vacunal de los posibles, porque quiere una asistencia óptima para todos los niños y adolescentes. Por esto hacemos una propuesta de máximos que es perfectamente asumible y aplicable en un país como el nuestro con un nivel de crecimiento y desarrollo que está entre las sociedades industriales más prósperas.

A lo largo de este Manual se analizan los principios básicos de la Vacunología; las vacunas habitualmente usadas y las que no son de aplicación sistemática; el apasionante capítulo de las vacunas combinadas; las vacunas de un futuro que está muy próximo; los calendarios vacunales; las vacunas en situaciones especiales; las vacunaciones en el adolescente y adulto; la seguridad de las vacunas analizando los falsos mitos y las realidades respecto a las mismas y una serie de otros capítulos en los que se exponen distintos aspectos relacionados con las Inmunizaciones consiguiendo una obra que se convertirá en el referente de este tema, siempre nuevo y actual, por su interés y dinamismo, en la literatura científica de lengua española.

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) sobre el que ha recaído la tarea fundamental, ha realizado una labor extraordinaria. Se le dio el encargo de hacer un manual nuevo, cuando se decidió voluntariamente renunciar a actualizar el anterior por razones que no vienen al caso. Pero este reto, a pesar de que ha constituido un trabajo ingente, ha sido un gran acierto ya que se trata de una obra que ha ganado en rigor, en actualidad, en presentación, en generosidad y en universalidad al incorporar en la misma a colaboradores nacionales y extranjeros que se honran y nos han honrado con su contribución a fin de plasmar un libro que colmará las expectativas más exigentes.

Este Manual que siempre ha sido y es una obra propiedad de la A.E.P., como no podría ser de otra forma, llegará a todos sus socios para que dispongan de un libro de consulta que les permita ser a cada uno de nuestros asociados un gran conocedor, un auténtico experto, en el campo de la Vacunología. De esta forma seguiremos practicando la Puericultura labor a la que un Pediatra nunca puede renunciar y seguiremos incrementado esa “cultura vacunal” de la que nos sentimos tan orgullosos y que es la feliz consecuencia de unas Autoridades Sanitarias preocupadas por el bien público; de una sociedad sabia que siempre ha percibido el interés socio-sanitario de las vacunas y unos Pediatras-Puericultores fieles al legado de sus predecesores que no regatean esfuerzos para aplicar los mejores calendarios vacunales en nuestros niños y adolescentes.

Es una inmensa satisfacción haber sido espectador de excepción del esfuerzo que esta publicación ha supuesto, de la calidad de sus autores y de la colaboración recibida.

Ahora ha llegado el momento de agradecerles a todos sus enseñanzas, su trabajo, su entusiasmo y sobre todo su lealtad.

Madrid, Junio 2005

Prof. ALFONSO DELGADO RUBIO

*Presidente de la Asociación Española de Pediatría*



## Comité Asesor de Vacunas 2002-2005

---

### **Asensi Botet, Francesc**

Jefe de Sección de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil La Fe,  
Valencia.

Profesor Asociado de Pediatría.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

### **Bernaola Iturbe, Enrique**

Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Camino, Pamplona.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

### **Blanco Quirós, Alfredo**

Catedrático de Pediatría, Universidad de Valladolid.

Coordinador del Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

### **De Juan Martín, Fernando**

Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil  
Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Profesor Asociado de Pediatría.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

### **Garcés Sánchez, María**

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Torrent-2, Valencia.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**García Pérez, Jesús**

Jefe de Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Giménez Sánchez, Francisco**

Unidad de Pediatría. Clínica Mediterráneo, Almería.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Gómez Campderá, José Antonio**

Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Picazo de la Garza, Juan José**

Jefe de Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Catedrático de Microbiología Médica, Universidad Complutense de Madrid.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Pineda Solas, Valentí**

Jefe de Hospitalización Pediátrica, Hospital de Sabadell, Barcelona.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.



## **Autores**

---

### **Arrazola Martínez, Pilar**

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

Profesora Asociada de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Complutense de Madrid.

### **Arribas Llorente, José Luis**

Jefe de Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública.

### **Asensi Botet, Francesc**

Jefe de Sección de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil La Fe, Valencia.

Profesor Asociado de Pediatría.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

### **Ball, Robert**

Sección de Seguridad de Vacunas/División de Epidemiología / OBE / CBER / FDA / HHS, EE.UU.

### **Batalla Clavell, Joan**

Jefe de Servicio de Medicina Preventiva, Dirección General de Salud Pública, Departamento de Sanidad y Seguridad Social, Generalitat de Cataluña, Barcelona.

**Bayas Rodríguez, José María**

Jefe de Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clinic,  
Barcelona.

Profesor Asociado de Medicina Preventiva y Salud Pública,  
Universidad de Barcelona.

**Bernaola Iturbe, Enrique**

Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Camino, Pamplona.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Blanco Quirós, Alfredo**

Catedrático de Pediatría, Universidad de Valladolid.

Coordinador del Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Carreras Vaquer, Fernando**

Consejero Técnico de Sanidad Exterior, Dirección General de  
Salud Pública, Ministerio de Sanidad, Madrid.

**Chang, Soja**

Sección de Seguridad de Vacunas/División de Epidemiología  
/ OBE / CBER /FDA / HHS, EE.UU.

**Clerigué Arrieta, Nuria**

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

**De Juanes Pardo, José Ramón**

Jefe de Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario  
Doce de Octubre, Madrid.

Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública,  
Universidad Complutense de Madrid.

**De Juan Martín, Fernando**

Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil  
Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Profesor Asociado de Pediatría.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Delgado Rubio, Alfonso**

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto, Bilbao.

Catedrático de Pediatría, Universidad del País Vasco.

Presidente de la Asociación Española de Pediatría (AEP).

**Díaz Vázquez, Carlos**

Pediatra de Atención Primaria, Centro de Salud de Moreda. Asturias.  
Director del website de la AEP.

**Diego Sanz, Pilar**

Unidad de Farmacovigilancia de GlaxoSmithKline, S.A,  
Tres Cantos, Madrid.

**Díez Domingo, Javier**

Director del Área de Vacunas del Centro Superior de  
Investigación Salud Pública (CSISP), Valencia.

**Domínguez García, Ángela**

Profesora Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública.  
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.  
Jefe de Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Departamento de  
Sanidad y Seguridad Social. Generalitat de Catalunya, Barcelona.

**Dorronsoro Martín, Izaskun**

Pediatra. Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid.

**Garcés Sánchez, María**

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Torrent-2, Valencia.  
Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**García Pérez, Jesús**

Jefe de Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Universitario  
Niño Jesús, Madrid.  
Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**García Rojas, Amós J.**

Jefe de Servicio de Promoción de la Salud.  
Dirección General de Salud Pública, Gobierno de Canarias. Las  
Palmas de Gran Canaria.

**García-Sicilia Rodrigo, José**

Coordinador con Atención Primaria del Hospital Infantil La Paz,  
Madrid.

**Giménez Sánchez, Francisco**

Unidad de Pediatría. Clínica Mediterráneo, Almería.  
Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Gómez Campderá, José Antonio**

Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón, Madrid.  
Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**González Romo, Fernando**

Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico Universitario  
San Carlos, Madrid.

**Hernández Navarrete, M<sup>a</sup> Jesús**

Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Miguel  
Servet. Zaragoza.

**Izurieta, Héctor S.**

Sección de Seguridad de Vacunas/División de epidemiología  
/ OBE / CBER / FDA / HHS, EE.UU.

**Limia Sánchez, Aurora**

División de Productos Biológicos y Biotecnología, Agencia  
Española del Medicamento, Madrid.

**López Vélez, Rogelio**

Responsable de la Unidad de Medicina Tropical y Parasitología  
Clínica, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y  
Cajal, Madrid.

**Marcotegui Ríos, Fernando**

Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital Virgen del Camino,  
Pamplona.

**Mariano Lázaro, J. Alberto**

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos,  
Madrid.

**Mato Chaín, Gloria**

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos,  
Madrid.

**Miranda González, Cristina**

Asistente de Servicios. Centro Saval. Temuco, Chile.

**Omeñaca Terés, Félix**

Jefe de Servicio de Neonatología, Hospital Materno Infantil La Paz,  
Madrid.



**Peltola, Heikki**

Profesor de Infectología Pediátrica de la Universidad de Helsinki.  
Miembro del Comité Nacional de Vacunas de Finlandia.

**Picazo de la Garza, Juan José**

Jefe de Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.  
Catedrático de Microbiología Médica, Universidad Complutense de Madrid.  
Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Pineda Solas, Valentí**

Jefe de Hospitalización Pediátrica, Hospital de Sabadell, Barcelona.  
Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Portela Moreira, Agustín**

División de Productos Biológicos y Biotecnología, Agencia Española del Medicamento, Madrid.

**Ramos Amador, J. Tomás**

Sección de Inmunodeficiencias y Lactantes. Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.

**Rodrigo Gonzalo de Liria, Carlos**

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

**Román Riechmann, Enriqueta**

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés,  
Madrid.

**Romero Ibarra, Carlos**

Unidad de Cardiología. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

**Salleras i Sanmartí, Lluís**

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Barcelona.

**Salmerón García, Francisco**

Jefe de División de Productos Biológicos y Biotecnología, Agencia Española del Medicamento, Madrid.

**Sierrasesúmaga Ariznavarreta, Luis**

Director del Departamento de Pediatría, Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

**Solano Bernard, Víctor M.**

Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

**Soza Contreras, Guillermo**

Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Hernán Henríquez. Temuco, Chile.

**Toscano, Cristiana**

Consultora Internacional de Vacunas.  
Organización Panamericana de Salud (OPS/OMS). Brasil.

**Vázquez Moreno, Julio**

Jefe del Laboratorio de Neisseria, Centro Nacional de Microbiología.  
Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.

**Zubizarreta Alberdi, Raquel**

Jefe de Servicio de Programas Poblacionales de Cribado,  
Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Xunta de Galicia.



## Introducción

---

El mundo de las vacunas ha experimentado grandes cambios en las últimas décadas y ello ha repercutido directamente sobre el habitual quehacer de los pediatras.

En primer lugar, la información referente a los preparados vacunales y a la tecnología de su administración se ha incrementado de forma llamativa. El número de enfermedades infecciosas susceptibles de ser prevenidas activamente es mucho más amplio que hace 30-40 años. Además, se dispone de diferentes vacunas para elegir en la mayoría de las enfermedades, incluso de diferentes vías de administración, con posibilidad de usar preparados parenterales, orales o intranasales.

En segundo término, además de este cambio cuantitativo, en nuestro medio ocurrió otra modificación que afecta preferentemente al pediatra. La responsabilidad de las vacunaciones infantiles y de sus consecuencias, dejó de ser tarea exclusiva de técnicos de salud pública. Gran parte de los pediatras participan ahora como protagonistas en la administración vacunal, algo que puede considerarse rutinario cuando hablamos sólo de las vacunas incluidas en el calendario sistemático. Sin embargo hay otras muchas circunstancias, como las vacunaciones fuera de calendario, las situaciones especiales con niños emigrantes, adoptados, viajeros, prematuros, hospitalizados, con alergia o con enfermedades crónicas; situaciones que todas conllevan una indicación individualizada. Las razones expuestas justifican el creciente interés del pediatra, especialmente extrahospitalario, por conocer cualquier información que originen las vacunas, pero además quieren conocerla inmediata-

mente. Sin embargo, no quisiéramos restringir este interés a un mero interés laboral o profesional.

Alrededor de las vacunas, su elaboración, ensayos y consecuencias, se está creando un entramado científico que justifica una especialidad multiprofesional o al menos un área de conocimiento, que sea la base de asociaciones y grupos de trabajo. Así, cada vez hay más investigadores y más personal sanitario que enfoca su interés por los conocimientos científicos relacionado con las vacunas.

Sabiendo la importancia que para los pediatras tiene la ciencia de la vacunología y, también, que para la Pediatría tiene disponer de profesionales formados, con una base científica sólida y unos conocimientos técnicos claros, el CAV ha escrito este Manual pensando preferentemente en ellos. El libro no pretende ser un tratado exhaustivo, sino un medio para contestar a las preguntas que los pediatras se hacen a diario.

Este Manual está dirigido a pediatras y escrito fundamentalmente por pediatras, pero con muy importantes colaboraciones. Sobre el núcleo de los componentes del CAV, se invitó a los principales especialistas, muchos de los cuales conseguimos su inclusión en el listado de autores y estamos muy orgullosos de ello. Además, para desarrollar determinados capítulos se buscó la colaboración de renombrados concedores, españoles y extranjeros. Queremos darles las gracias por su participación, su ayuda, y su esfuerzo para adaptarse a los objetivos del Manual.

El libro contiene unos primeros capítulos generales, con información histórica, principios básicos y manejo de los preparados. Mayor dedicación se ofrece a las diferentes vacunas, divididas entre las que deben ser incluidas en el calendario según la AEP y las vacunas opcionales. Otro apartado que cubre una amplia paginación es el que se refiere a la administración de vacunas en situaciones llamadas especiales, ya sean niños sanos o enfermos. Finalmente, cierra el libro una serie de capítulos sobre múltiples aspectos de continuo interés.

La presentación de este Manual quedaría incompleta si no hiciéramos constar que se trata de una obra realizada con la máxima ilusión por todos los colaboradores, deseosos de poder ser útiles a la Pediatría. Yo, aquí, les quiero dar las gracias por ello.

ALFREDO BLANCO QUIRÓS  
Valladolid 2005



## Siglas y acrónimos utilizados en el texto

---

<b>AAP:</b>	American Academy of Pediatrics
<b>ADN:</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AEP:</b>	Asociación Española de Pediatría
<b>AEMPS:</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>ACIP:</b>	Advisory Committee on Immunization Practices (EE.UU.)
<b>AGEMED:</b>	Agencia Española del Medicamento
<b>AGG:</b>	Aglutinógenos
<b>Anti-HBc:</b>	Anticuerpo frente al antígeno core del virus hepatitis B
<b>Anti-HBe:</b>	Anticuerpo frente al antígeno e del virus hepatitis B
<b>Anti-HBs:</b>	Anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus hepatitis B
<b>ARN:</b>	Ácido ribonucleico
<b>AVA:</b>	Anthrax Vaccine Absorbed
<b>AVAD:</b>	Años de vida ajustados por discapacidad
<b>BCG:</b>	Bacilo de Calmette-Guerín
<b>BOE:</b>	Boletín Oficial del Estado
<b>CAV:</b>	Comité Asesor de Vacunas
<b>CC.AA.:</b>	Comunidades Autónomas
<b>CDC:</b>	Centers for Disease Control and Prevention (EE.UU.)
<b>CIE:</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades
<b>CISID:</b>	Computerized Information System for Infectious Disease

<b>CISNS:</b>	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
<b>CH50:</b>	Capacidad hemolítica total del complemento
<b>CMH:</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad
<b>CMBD:</b>	Conjunto Mínimo Básico de Datos
<b>CMV:</b>	Citomegalovirus
<b>CPA:</b>	Célula presentadora de antígeno
<b>CPMP:</b>	Committee for Proprietary Medicinal Products
<b>csp:</b>	Cantidad suficiente para
<b>CTD:</b>	Documento Técnico Común
<b>CVI:</b>	Centro de Vacunación Internacional
<b>D:</b>	Vacuna de difteria tipo infantil
<b>d:</b>	Vacuna de difteria tipo adulto
<b>Da:</b>	Dalton
<b>DCI:</b>	Denominación común internacional
<b>DICT:</b>	Dosis infectiva en tejido tisular
<b>DOE:</b>	Denominación oficial española
<b>DOTS:</b>	Directly Observed Treatment Short Course (Tratamiento corto observado directamente)
<b>DT:</b>	Vacuna difteria-tétanos tipo infantil
<b>DTP:</b>	Vacuna difteria-tétanos-pertusis (tos ferina)
<b>dTpa:</b>	Vacuna difteria-tétanos-pertusis acelular tipo adulto
<b>DTPa:</b>	Vacuna difteria-tétanos-pertusis acelular tipo infantil
<b>DTPe:</b>	Vacuna difteria-tétanos-pertusis de pared entera
<b>EICHC:</b>	Enfermedad injerto contra huesped crónica
<b>EDO:</b>	Enfermedades de Declaración Obligatoria
<b>EEB:</b>	Encefalopatía espongiiforme bovina
<b>ELISA:</b>	Enzimoimmunoanálisis (EIA)
<b>EE.UU.:</b>	Estados Unidos de América
<b>EMA:</b>	Agencia Europea del Medicamento
<b>EMEA:</b>	Agencia Europea de Evaluación del Medicamento
<b>EUVAC-NET:</b>	European Union Vaccine Net

<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration
<b>FAMA:</b>	Anticuerpos fluorescentes contra el antígeno de membrana
<b>FHA:</b>	Hemaglutinina filamentosa
<b>GMT:</b>	Título medio geométrico
<b>HA:</b>	Vacuna de la hepatitis A
<b>HB:</b>	Vacuna de la hepatitis B
<b>HbcAg:</b>	Antígeno core del virus hepatitis B
<b>HbeAg:</b>	Antígeno e del virus hepatitis B
<b>HbsAg:</b>	Antígeno de superficie del virus hepatitis B
<b>Hib:</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
<b>HIV:</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>IDP:</b>	Inmunodeficiencias primarias
<b>IFD:</b>	Inmunofluorescencia directa
<b>IFI:</b>	Inmunofluorescencia indirecta
<b>Ig:</b>	Inmunoglobulina
<b>IGHB:</b>	Inmunoglobulina hiperinmune humana frente a hepatitis B
<b>IGIM:</b>	Inmunoglobulina polivalente humana intramuscular
<b>IGIV:</b>	Inmunoglobulina humana intravenosa
<b>IGR:</b>	Inmunoglobulina humana antirrábica
<b>IGT:</b>	Inmunoglobulina antitetánica
<b>IGVZ:</b>	Inmunoglobulina antivariola zóster
<b>IHA:</b>	Inhibición de la hemaglutinación
<b>IL:</b>	Interleucina
<b>IM:</b>	Intramuscular
<b>IOM:</b>	Institute of Medicine
<b>IV:</b>	Intravenoso
<b>LCR:</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>Lf:</b>	Unidades de floculación
<b>LLA:</b>	Leucemia linfoblástica aguda
<b>MCC:</b>	Vacuna conjugada de la meningitis C

<b>mcg:</b>	Microgramos
<b>mg:</b>	Miligramos
<b>mL:</b>	Mililitros
<b>m/v:</b>	Masa/volumen
<b>NCVIA:</b>	National Childhood Vaccine Injury Act
<b>NIAID:</b>	National Institute of Allergy and Infectious Disease (EE.UU.)
<b>Ng:</b>	Nanogramo
<b>NVICP:</b>	National Vaccine Injury Compensation Program
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OM:</b>	Orden Ministerial
<b>OMP:</b>	Proteína de membrana externa
<b>OPS:</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>OR:</b>	Odds Ratio
<b>P:</b>	Vacuna antipertusis
<b>pa:</b>	Vacuna antipertusis acelular tipo adulto
<b>Pa:</b>	Vacuna antipertusis acelular tipo infantil
<b>PAI:</b>	Programa ampliado de Inmunización
<b>PAV:</b>	Poliomelitis asociada a vacuna
<b>PCR:</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>Pe:</b>	Vacuna antipertusis de células enteras
<b>PEG:</b>	Precipitación con polietilenglicol
<b>PESA:</b>	Panencefalitis esclerosante subaguda
<b>PFA:</b>	Parálisis flácida aguda
<b>PncCRM<sub>197</sub>:</b>	Polisacáridos capsulares de <i>S. pneumoniae</i> conjugados con una mutante atóxica de toxina diftérica
<b>PPD:</b>	Derivado proteico purificado
<b>PRN:</b>	Pertactina
<b>PRP:</b>	Polirribosil-ribitol-fosfato
<b>PRP-D:</b>	Polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide diftérico
<b>PRP-CRM<sub>197</sub>:</b>	Polisacáridos capsulares de Hib conjugados con una proteína mutada no tóxica de difteria



<b>PRP-T:</b>	Polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico
<b>PRP-OMP:</b>	Polisacárido capsular de Hib conjugado con proteína de membrana externa de meningococo B
<b>PTI:</b>	Púrpura trombopénica inmune
<b>RA:</b>	Reacción adversa
<b>RAI:</b>	Riesgo anual de infección
<b>RAM:</b>	Reacción adversa medicamentosa
<b>RAV:</b>	Reacción adversa a vacunaciones
<b>RCB:</b>	Receptor de célula B
<b>RCL:</b>	Respuesta citotóxica linfocitaria
<b>RCT:</b>	Receptor de célula T
<b>RD:</b>	Real Decreto
<b>RCP:</b>	Reanimación cardiopulmonar
<b>RIA:</b>	Radioinmunoanálisis
<b>RN:</b>	Recién nacido
<b>RSI:</b>	Reglamento Sanitario Internacional
<b>SBA:</b>	Actividad bactericida del suero
<b>SC:</b>	Subcutánea
<b>SD:</b>	Síndrome de Down
<b>SEB:</b>	Enterotoxina estafilocócica B
<b>SEFV:</b>	Sistema Español de Farmacovigilancia
<b>SIDA:</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>SIM:</b>	Sistema de Información Microbiológico
<b>SMSL:</b>	Síndrome de la muerte súbita del lactante
<b>SN:</b>	Seroneutralización
<b>SNC:</b>	Sistema nervioso central
<b>SNS:</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>SPC:</b>	Summary of Product Characteristics
<b>SRP:</b>	Vacuna triple vírica: sarampión, rubéola y parotiditis
<b>T:</b>	Vacuna antitetánica
<b>TAB:</b>	Vacuna tifo-paratíficas A y B

<b>TBE:</b>	Tick borne Encephalitis. Encefalitis centroeuropea
<b>TBC:</b>	Tuberculosis
<b>Td:</b>	Vacuna contra el tétanos y difteria tipo adulto
<b>TP:</b>	Toxina pertúsica
<b>TMO:</b>	Trasplante de médula ósea
<b>TPH:</b>	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
<b>U:</b>	Unidades
<b>UFP:</b>	Unidades formadoras de placa
<b>ufc:</b>	Unidades formadoras de colonias
<b>UE:</b>	Unión Europea
<b>UI:</b>	Unidades Internacionales
<b>UK:</b>	Reino Unido
<b>VAERS:</b>	Vaccine Adverse Events Reporting System (EE.UU.)
<b>VDPV:</b>	Virus derivado de polio vacunal
<b>vCJD:</b>	Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
<b>VHA:</b>	Virus de la hepatitis A
<b>VHB:</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC:</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VHD:</b>	Virus de la hepatitis delta
<b>VICPS:</b>	Vacuna parenteral con antígeno Vi de <i>S. typhi</i>
<b>VNC7:</b>	Vacuna antineumocócica conjugada 7 valente
<b>VNP23:</b>	Vacuna antineumocócica polisacáridica 23 valente
<b>VO:</b>	Vía oral
<b>VPI:</b>	Vacuna inactivada frente a poliomielitis
<b>VPIa:</b>	Vacuna inactivada frente a poliomielitis de potencia aumentada
<b>VPO:</b>	Vacuna oral frente a poliomielitis
<b>VRS:</b>	Virus respiratorio sincitial
<b>VSD:</b>	Vaccine Safety Datalink (EE.UU.)
<b>VVZ:</b>	Virus varicela-zoster



## Capítulo 1

### DEFINICIONES

---

Se expone una breve definición de los principales términos técnicos más frecuentes en el ámbito de la vacunología. 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:** principio o sustancia capaz de producir un efecto físico, químico o biológico.

**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, 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, 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:** substancia 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 relación.

**"Booster":** ver Dosis de refuerzo.

**"Breakthrough":** término inglés para denominar los casos de enfermedad clínica en individuos correctamente vacunados. Empleado

habitualmente para definir los casos de varicela presentados más de 42 días después de la inmunización.

**"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 ADN recombinante, manipulación de ADN para producir múltiples copias de un gen o segmentos de ADN.

**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 célu-

las 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.

**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 (p. ej. vacunas de microorganismos atenuados) o como porcentaje de disminución de susceptibilidad a la infección (p. ej. 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 ADN extracromosómico e independiente que proviene de una transferencia de ADN exógeno, mediante alguna de las técnicas de transferencia existentes. El ADN transferido no se inserta en el genoma huésped, pero mantiene su funcionalidad de forma independiente.

**Epítopo:** 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 trasmisión (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 farmacéutico consistente en una solución estéril de anticuerpos, los cuales generalmente se obtienen de mezclas de plasmas de donantes. Contiene un 15%-18% de proteína.

**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 epítipo 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 también 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 ADN o ARN específicas utilizando dos oligonucleótidos que se unen de manera específica a cada una de las dos moléculas de ADN o ARN y acotan la región de interés en un ADN o ARN 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 (por ejemplo: 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:** hiporrespuesta inmune inducida, que ocurre como consecuencia de una delección concreta o supresión de un clon celular que reacciona con un antígeno específico.

**Toxoide 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, pare-

cida 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 antineumocócica 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 (p. ej. una levadura) o en un cultivo celular de un fragmento apropiado -habitualmente un plásmido bacteriano- que contiene el gen o segmento de ADN 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 ADN que se replican y sirven para transferir fragmentos de ADN entre células (por ejemplo: plásmidos).

**"Waning":** Término inglés que significa pérdida progresiva, declinación, decreciente, etc. Se aplica para hacer referencia a la pérdida progresiva de anticuerpos que se produce en un sujeto ante la falta prolongada de un estímulo antigénico.



## Capítulo 2

### RECUERDO HISTÓRICO DE LAS VACUNAS

ALFREDO BLANCO QUIRÓS

#### Primeros ensayos vacunales

Desde la antigüedad el hombre buscó ser resistente a las infecciones. De hecho, la palabra “inmunidad” se utilizó siglos antes de que apareciese la moderna inmunología, como ahora la comprendemos. Desde el punto de vista técnico y no semántico, la variolización es seguramente la primera práctica usada con éxito frente a una infección concreta. Esta técnica consiste en transmitir el contenido de pústulas de enfermos de viruela a personas sanas. Se piensa que se ideó en la antigua India, pasando luego a China donde fue mejorada. Los chinos espolvoreaban intranasalmente el polvo de pústulas desecadas. Luego se extendió por toda Asia. Su introducción en Europa fue muy posterior, atribuyéndose a *Lady Mary Wortley Montagu*, hija del cónsul británico en Estambul. Fueron sucesos lógicos, pues entonces Turquía era la puerta de Asia para Europa. Sin embargo, *Gregorio Marañón* recogió indicios históricos más antiguos del uso de variolización en Galicia y en Jadraque (Guadalajara). La primera vacunación frente a la viruela se realizó de acuerdo a una concepción diferente de la variolización. *Jenner* la administró en 1796 al niño *James Phipps*, y a él mismo, quedando ambos protegidos frente a la exposición. Tradicionalmente se sostiene que se basó en la observación de que las mujeres infectadas con la *vaccinia* de las vacas al ordeñar, se hacían resistentes a la viruela humana. Son dos enfer-

medades parecidas, pero una es benigna para el hombre y la otra con frecuencia mortal. En esas fechas es probable que *Jenner* conociera la variolización turca y la adaptara a su vacuna. Él fue quién relacionó la enfermedad de las vacas (“cowpox”) y la humana (“smallpox”) explicando científicamente esa idea en el libro “*An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae*”.

## El comienzo de la vacunología

La vacunología como ciencia se formó mucho más tarde, y aunque la primera vacuna se atribuye a *Jenner*; a *Pasteur* se le considera el padre de la vacunología. En 1880 desarrolló un sistema de inmunización pasiva con caldo de pollo frente al cólera de las gallinas y luego, con *Roux*, inmunizó ovejas frente al carbunco, para finalmente aplicar sus hallazgos al hombre. Preparó una vacuna contra la rabia con médula desecada de perros muertos a causa de esa enfermedad y *Joseph Meister*, un niño alsaciano que luego sería portero del futuro Instituto Pasteur, fue la primera persona protegida con ella. Resulta curioso que el concepto vacunal de *Jenner* (preparar vacunas con un microorganismo distinto del humano), no tuvo continuación en la historia posterior de las vacunas. Todas se basan en el propio agente patógeno, ya sea entero atenuado o modificado, ya sea alguno de sus productos o componentes. Mientras *Pasteur* lo intentaba con agentes atenuados, en EE.UU. se conseguían vacunas con bacterias muertas, abriendo la puerta a una muy larga línea experimental. La historia de las vacunas habla de inteligentes observaciones, de avances científicos y de técnicas novedosas, pero en el fondo es la consecuencia de una ideología dominante a finales del siglo XIX. En esos años la doctrina etiopatológica de la enfermedad se impone a los conceptos anatomoclínicos o fisiopatológicos. Como fruto de ese interés aparecerían nuevas ciencias, como la microbiología, la inmunología o la alergia.

## Principales hitos vacunales

En la historia de las vacunas hay muchos momentos excepcionales, con hallazgos fundamentales para el avance de la ciencia. En la tabla 1 se expone un resumen biográfico de algunos de los principales protagonistas de dichos hallazgos. A continuación recordaremos los hallazgos que abrieron las puertas a nuevas formas de vacunas.



**Tabla 1. Resumen biográfico de algunos protagonistas de la historia de las vacunas**

<p><b>Edward Jenner</b> (1749-1823)</p>	<p>Nació en Berkeley, Inglaterra. A los 13 años empezó a trabajar con un cirujano local, pasando en 1769 al servicio de John Harvey, en Londres. De regreso a su ciudad natal, abre una consulta y comienza a interesarse por la viruela, observando que las personas infectadas con la enfermedad de las vacas sufrían luego una forma leve de viruela humana. En 1779 realiza el primer ensayo experimental en un niño. La Royal Society rechazó en principio la memoria de sus investigaciones, que fueron luego publicadas por el mismo Jenner (1798). A partir de ese momento su descubrimiento comenzó a ser aceptado, recibiendo del Parlamento (1802) una importante renta que le permitió vivir holgadamente, retirándose en 1815 y falleciendo en 1823.</p>
<p><b>Fco. Javier Balmis Berenguer</b> (1753-1819)</p>	<p>Nació en Alicante en una familia de cirujanos y fue cirujano en una época en que esta especialidad estaba vinculada al ejército. Se graduó en Valencia (1772) y realizó prácticas en el Hospital Militar de Alicante hasta que marchó a Méjico (1779) donde trabajó en el Hospital del Amor de Dios, para luego dirigir el Hospital de San Andrés (1790). Fue requerido por Carlos IV para dirigir la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, su principal hito. De regreso a España fue reconocido con honores oficiales, siendo Físico de Cámara de Carlos IV, Consultor Honorario de Cirugía de los Ejércitos Reales, Profesor de Medicina y Socio de la Academia Real Médica de Madrid. Perteneció a una generación de médicos que aspiró a la modernización científica y social de España, como ocurría en otros países cercanos. Murió en 1819 en Madrid.</p>
<p><b>Francisco Piguillem Verdacer</b> (1771-1826)</p>	<p>Nació en Puigcerdá y estudió medicina en Cervera (1790), estableciéndose desde los 19 años en su pueblo natal donde tuvo conocimiento precoz de los descubrimientos de Jenner y comenzó a administrar la vacuna. En 1800 se trasladó a Barcelona y amplió su experiencia que fue comunicada a la Comisión Central de París, mereciendo el reconocimiento de introductor de la vacuna en España. Tradujo y escribió diferentes publicaciones sobre la vacuna. Fue Catedrático de Clínica o Medicina Práctica (1817) sucediendo a su maestro Nogués. Fundó la Sociedad de Salud Pública de Barcelona (1821). Prematuramente enfermo retornó a Puigcerdá donde falleció a los 55 años.</p>

Tabla 1. (cont.)

<p><b>Louis Pasteur</b> (1822-1895)</p>	<p>Nació en Dole, Francia. Se formó en Besançon y se doctoró en Ciencias en la Universidad de París (1843). Al principio investigó sobre la polarización de la luz y sobre fermentación alcohólica, descubriendo el efecto Pasteur que establece que las levaduras se reproducen en ausencia de oxígeno. Fue catedrático de Química en la Universidad de Estrasburgo (1847-53) y Decano en la Universidad de Lille (1854). En 1857 se traslada a la Escuela Normal de París llegando a ser director. En los años sesenta comienza a trabajar en patología infecciosa, desarrollando su teoría de la existencia de gérmenes y de la transmisión de las enfermedades por la penetración de microorganismos en el cuerpo. A partir de 1881 investiga en vacunas, comenzando por la del carbunco del ganado lanar. Crea el Instituto Pasteur (1888) donde trabajaría toda su vida, logrando decisivos avances como la vacuna de la rabia.</p>
<p><b>Jaime Ferrán</b> (1852-1929)</p>	<p>Nació en Corbera de Ebro (Tarragona). Es la gran figura histórica española en el campo de las vacunas. Conoció los trabajos de Pasteur y se aficionó desde joven a la microbiología, dirigiendo el Laboratorio Microbiológico Municipal de Barcelona. Pensionado por el ayuntamiento de Barcelona (1884), hizo una estancia en Toulon y Marsella donde el cólera causaba gran mortalidad. A su vuelta, con la ayuda de Inocencio Paulí, preparó una vacuna que pudo experimentar en la epidemia de cólera que apareció a lo largo de la costa mediterránea, afectando principalmente a Valencia (1885). También desarrolló vacunas contra el carbunco, la fiebre tifoidea, la rabia e incluso la tuberculosis. Publicó sus estudios en libros como <i>"Etiología del paludismo"</i> (1883) y <i>"La inoculación preventiva contra el cólera morbo"</i> (1886). Es uno de los pocos científicos españoles que en su tiempo investigó y buscó planteamientos novedosos, sin embargo fue muy discutido, alcanzando mayor reconocimiento fuera de España. Recibió el Premio Breant de la Academia de Ciencias de París (1907). Murió en Barcelona.</p>
<p><b>Emite Roux</b> (1853-1933)</p>	<p>Nació en Confolens, pueblo perteneciente al departamento francés de la Charente. Fue microbiólogo y profesor de la Universidad de París (1874-1878). Después trabajó en el Instituto Pasteur, contribuyendo a los descubrimientos realizados sobre el carbunco. Junto con el bacteriólogo suizo Alexandre Yersin fue el primero en demostrar que los síntomas de la difteria estaban producidos por una toxina. Dirigió el Instituto desde 1904 hasta su fallecimiento en París.</p>

Tabla 1. (cont.)

<p><b>Albert Calmette</b> (1863-1933)</p>	<p>Nació en Niza. Se graduó en medicina en la Universidad de París (1886). Fue discípulo de Pasteur fundando el Instituto Pasteur de Saigón en 1891, donde descubrió un antisuero frente al veneno de serpiente. De vuelta a Francia creó y dirigió el Instituto Pasteur de Lille (1896-1919), allí preparó, con Camille Guerin, bacilos de Koch atenuados por cultivo en un medio conteniendo bilis (1908). Esas cepas se emplearon 15 años más tarde para preparar la vacuna de BCG, muy extendida en Europa, pero que no lo fue en EE.UU. y Gran Bretaña hasta muchos años después de su fallecimiento en París.</p>
<p><b>Camille Guerin</b> (1872-1961)</p>	<p>Nació en Poitiers. Estudió veterinaria y fue a trabajar con Calmette en el Instituto Pasteur de Lille (1897) dedicándose en exclusiva al campo de las vacunas. Postuló que la resistencia a la tuberculosis se debía a la persistencia de bacilos vivos en el organismo y colaboró con Calmette en la preparación de bacilos atenuados que ensayó como vacuna por primera vez en recién nacidos del Hospital de la Charité de París (1922). Tras superar los problemas administrativos en 1930 comenzaron las campañas masivas en Europa, Canadá, Japón, Rusia y otros países. Hasta 1950 no fue aprobada en EE.UU. Murió en París siendo director honorario del Instituto Pasteur.</p>
<p><b>Almroth Edwards Wright</b> (1861-1947)</p>	<p>Nació en Middleton Tyas, Inglaterra. Estudió medicina en el Trinity College de Dublín (1861), completando su formación en Leipzig, Marburgo y Estrasburgo. Fue profesor en varias universidades hasta ser contratado en el Army Medical School de Netley (1892) donde desarrolló una vacuna antitifoidea (1896) que se ensayó en soldados de la India y tuvo gran éxito en la guerra Boer. Gracias a Wright las tropas inglesas fueron las únicas que entraron en la I Guerra Mundial protegidas contra el tífus. Él mismo estuvo destinado en el frente francés donde investigó sobre infecciones en heridas de guerra. En 1902 dejó el ejército y pasó a ser profesor en el St. Mary Hospital de Londres donde trabajó hasta su jubilación (1946), teniendo como ayudante a Alexander Fleming. Se dedicó a muchos temas, como una vacuna contra la tuberculosis intestinal, la prevención de la neumonía y especialmente el papel de las opsoninas. Murió en Buckinghamshire, siendo desde 1906 Sir del Imperio Británico.</p>

**Tabla 1. (cont.)**

<p><b>Alexandre Yersin</b> (1863-1943)</p>	<p>Nació en Aubonne, cerca de Lausana y estudió medicina en Lausana, Marburgo y París. Se especializó en bacteriología con Emile Roux en París, con el que trabajó en toxina diftérica (1888) y con Robert Koch en Berlín. Se embarcó a Indochina donde hizo descubrimientos sanitarios y geográficos (1890). Fue a Hong Kong (1894) y en el curso de una epidemia descubrió, independientemente de Shibasaburo, el bacilo de la peste. Fundó el Instituto Pasteur de Nha Trang (1903) donde trabajó en tétanos, cólera y varicela, pero también en temas no sanitarios. Fue director honorario del Instituto Pasteur de Paris (1933) y murió en Nha Trang, actual Vietnam.</p>
<p><b>Ernest Williams Goodpasture</b> (1886-1960)</p>	<p>Nació en Montgomery Tennesi (EE.UU.). Fue un famoso anatomopatólogo que trabajó casi toda su vida (1924-1955) en la Universidad de Vanderbilt, Nashville, en su estado natal. Desarrolló un sistema para cultivar virus y rickettsias en embriones de pollo (1931), técnica que abrió la puerta a vacunas contra la varicela, fiebre de las Montañas Rocosas, tifus, gripe, fiebre amarilla y en general contra los agentes que sólo se desarrollan en tejidos vivos. Falleció en Nashville.</p>
<p><b>Max Theiler</b> (1899-1972)</p>	<p>Nació en Pretoria (Sudáfrica). Estudió Medicina en las Universidades de Grahamstown, Ciudad del Cabo, y en el St. Thomas Hospital de Londres (1922). A los 23 años de edad, se trasladó a EE.UU. para formarse durante 8 años en el Departamento de Medicina Tropical de la Universidad de Harvard. Trabajó en la Universidad Rockefeller de Nueva York (1930-1964) donde investigó sobre Fiebre Amarilla desarrollando una vacuna atenuada, que fue aplicada masivamente y por la que recibió el Premio Nobel de Medicina (1951). Se trasladó como profesor a la Universidad de Yale y murió en 1972 en New Haven, Connecticut.</p>

Tabla 1. (cont.)

<p><b>Albert Sabin</b> (1906-1993)</p>	<p>Nació en la ciudad polaca de Bialystok, entonces incluida en el imperio ruso. Emigró con su familia a EE.UU. (1921) pudiendo estudiar medicina gracias al inglés que le enseñaron dos primos, licenciándose por la Universidad de Nueva York (1931). Durante dos años trabajó en el Hospital Bellevue de esa ciudad, luego hizo una estancia en el Insituto Lister de Londres, para volver al Centro de Investigación del Instituto Rockefeller de Nueva York (1935). Allí fue el primero en conseguir el crecimiento del virus polio en tejido nervioso humano y el primero en afirmar que la puerta de entrada de la poliomielitis era digestiva y no respiratoria. Fue Profesor de la Universidad de Cincinnati (1939) y jefe del Servicio de Infecciosas del Hospital Infantil. En 1957 preparó una vacuna de virus atenuados defendiendo que producía una inmunidad más duradera que la vacuna de virus muertos. Se ensayó en un estudio internacional, en Méjico, Holanda y Rusia, generalizándose a continuación su uso en EE.UU. (1960). También investigó sobre el dengue y la participación de los virus en el cáncer. Desde 1965 fue miembro directivo del Instituto Weizmann en Israel. Fue profesor emérito de la Universidad de Cincinnati (1971) y profesor de investigación de la Universidad de Charleston (1974-1982). En 1983 quedó paralítico a causa de una polineuritis que no le impidió seguir investigando sobre una vacuna contra el sarampión.</p>
<p><b>John Franklin Enders</b> (1897-1985)</p>	<p>Nació en West Hartford (EE.UU.) y curiosamente estudió lengua inglesa (1922) en la Universidad de Harvard antes de decidirse por estudiar microbiología (1930). Sus primeros trabajos fueron sobre tuberculosis, infección neumocócica y defensa frente a las enfermedades bacterianas. Fue profesor de Bacteriología e Inmunología en la Universidad de Harvard, interrumpiéndose su carrera a causa de la II Guerra Mundial. Desde 1945-49 trabajó para el ejército investigando principalmente en infección por virus de la parotiditis y por rickettsia. Con posterioridad y ya en el Children's Hospital de Boston, conoció a Weller y Robbins comenzando sus reconocidos trabajos sobre métodos de cultivo del virus de la polio que le permitieron a Salk desarrollar su vacuna (1954). En 1954 recibió el Premio Nobel, negándose a aceptarlo si no era en compañía de sus colaboradores Weller y Robbins.</p>

## VACUNA DE VIRUS VIVOS ATENUADOS

Desde la vacuna de *Jenner* transcurrió casi un siglo hasta el descubrimiento de la siguiente vacuna, la vacuna contra la rabia de *Pasteur* (1885). Pero el excelente primer resultado no se alcanzó por sistema en todos los casos, admitiéndose que cuando la herida estaba en el cuello o cercana a la cabeza la evolución era muy rápida y había poco tiempo para que actuase la vacuna.

## VACUNA DE BACTERIAS ATENUADAS

*Pasteur* trabajó con rigor y perseverancia esta modalidad de vacuna en veterinaria logrando preparados contra el cólera de los pollos y el carbunco (1879). La atenuación se hacía espontáneamente dejando los microorganismos a temperatura ambiente durante días. *Pasteur* fue el introductor del concepto de atenuación.

La primera aplicación humana es polémica, implicando al español *Jaime Ferrán* que utilizó por primera vez (1884) una vacuna atenuada frente al cólera. Se duda de la eficacia y base científica de aquella vacunación que tuvo más trascendencia política que científica. No obstante, tampoco las vacunas preparadas luego por el ruso *Haffkine* (1891) en el Instituto Pasteur tuvieron éxito y la investigación se dirigió hacia la vacuna inactivada frente al cólera.

## VACUNA DE BACTERIAS ENTERAS INACTIVADAS

Pocos años después (1896), *Pfeiffer y Kolle* en Alemania y *Wright* en Gran Bretaña, prepararon la primera vacuna contra la fiebre tifoidea con salmonelas enteras. La inactivación se hacía por calor, conservándose luego en fenol. La vacuna de *Wright* tuvo una inmediata comprobación práctica en los soldados ingleses destinados en la India y años más tarde en la Primera Guerra Mundial, reduciendo la mortalidad infecciosa en el difícil entorno de las trincheras.

## VACUNA DE TOXINAS INACTIVADAS

También se conoció la forma de anular el poder patógeno de algunas exotoxinas identificadas algo más tarde, como responsables de la acción patológica de la difteria y del tétanos. En este caso la combina-

ción de formaldehído y calor consiguió eliminar totalmente su patogenicidad, conservando por el contrario la capacidad inmunizante. Se generaron así los primeros toxoides conocidos y aplicados en terapéutica.

La primera vacuna de toxinas bacterianas inactivadas la prepararon *Glenny* y *Ramón* ya adentrado el siglo XX (1923) con toxoide diftérico. Luego el propio *Ramón* (1927) preparó con similar tecnología la vacuna de toxoide tetánico. Fueron dos vacunas sencillas y baratas, que se administraron a millones de personas de todo el mundo, durante años, con una eficiencia difícilmente superable.

### VACUNA DE POLISACÁRIDOS

En 1971 se desarrolló en EE.UU. la primera vacuna preparada con moléculas de polisacáridos capsulares de meningococo A y C. Aunque se dirigía en principio a los reclutas, pronto se comprobó su eficacia en cualquier edad, con la decisiva excepción de los niños menores de 3 años. Fue un hallazgo que supuso un adelanto científico, pero también abrió la puerta a una complicada problemática: conseguir una respuesta inmunitaria adecuada frente a antígenos no proteicos. Además, había que encontrar una explicación y una solución para la vacunación de los niños pequeños.

### VACUNA CON POLISACÁRIDOS CONJUGADOS

En 1980 se publica en el *Journal Exp Med* la obtención por *Schneerson y col.* de una vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b basada en la conjugación del polisacárido bacteriano con toxoide tetánico. Poco después le seguirían otros preparados conjugados con diferentes proteínas, como proteína externa de meningococo o toxoide diftérico. Se continuaría con bacterias, como el neumococo, y más difícilmente con estreptococo, estafilococo o meningococo.

### PRIMERA VACUNA DE BASE GENÉTICA

La tecnología genética se introdujo exitosamente en el mundo de las vacunas con la fabricación de vacuna por recombinación genética frente a la hepatitis B. Fue el principio de una nueva tecnología vacunal, con múltiples variantes, que en un principio sirvió para disponer de suficiente cantidad de un antígeno hasta entonces escaso. Después, la gené-

tica también añadiría otras muchas ventajas.

## Las vacunas en España

### LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA FRENTE A LA VIRUELA EN ESPAÑA

La vacuna de *Jenner* llegó sorprendentemente pronto a España. El *Dr. Piguillem* fue pionero, administrándola en 1800 en la localidad catalana de Puigcerdá, pero la difusión de la vacuna a todas las capas sociales se retrasó durante casi un siglo. Médicos de la Academia Médico-Práctica de Barcelona, como *Mitjavilla o Salvá*, difundieron enseguida la vacuna en Cataluña. *Jaúregui y Ruiz de Luzuriaga* realizaron las primeras vacunaciones en Aranjuez y Madrid, en 1801, extendiéndose desde allí a toda España.

En la primera mitad del siglo XIX, el Instituto Médico Valenciano, entidad privada, fue uno de los principales proveedores de vacuna. En 1871 se funda el Instituto Nacional de Vacuna, dependiente del Ministerio de Fomento, como respuesta a la preocupación social existente, que tenía amplias prerrogativas y ambiciosos objetivos. Parece que la financiación fue insuficiente y el Instituto pasó épocas de penuria, en competencia, por un lado, con las nacientes Casas de Socorro municipales, más cercanas a las clases sociales bajas, y por otro lado, con los institutos privados, frecuentados por familias de clase media y alta. En esa época vacunar frente a la viruela era motivo de prestigio profesional y también un negocio rentable, lo que explica la proliferación de centros privados y la lucha contra el intrusismo.

A finales del siglo XIX la cobertura vacunal continuaba muy insuficiente, y la mortalidad era alta. El rechazo vacunal era una circunstancia que preocupaba a las autoridades sanitarias. Se decía que la vacunación “persona a persona” facilitaba la transmisión de la sífilis, estableciéndose una gran polémica científica sobre la posibilidad de esta contaminación. Aunque los aparatos portalinfas de vacuna facilitaban su transporte, la frecuencia de vacunaciones que “no prendían” era alta, fuera por fallos técnicos o más bien por la baja calidad del preparado.

En estas circunstancias, en 1903 se promulgó un Real Decreto haciendo obligatoria la vacunación. Esta ley consiguió que casi un tercio de la población de Madrid se vacunara, cifra aún baja al sumarse al alto



porcentaje (más del 25%) de fallos vacunales, pero suficiente para que las epidemias de viruela disminuyeran con el nuevo siglo.

## PRIMER LIBRO SOBRE VACUNAS

El primer libro publicado en España sobre la vacuna de la viruela fue el *“Tratado Histórico y Práctico de la Vacuna”*, escrito por el francés *J.L. Moreau*, traducido por *Balmis* y editado en Madrid (1803). El autor era profesor de Medicina y Catedrático de Higiene del Liceo Republicano. La obra incluía experimentos sobre la vacuna, ventajas, modo de vacunar y los resultados más interesantes. *Balmis* explica en su prólogo los estragos que la viruela causó en Europa desde su identificación en el año 572 y el escaso éxito conseguido con la técnica de la variolización traída desde Turquía.

Pronto se editaron publicaciones de autores españoles, como *“Progresos de la vaccinia”* de *Juan Smith*, o *“Dissertation sur la petite verole, son inoculation et quelques considerations sur la vaccine”* Tesis Doctoral de *Ramón Pons* leída en Montpellier.

## LA REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA

Es una de las hazañas más interesantes de la historia médica española. La corbeta María Pita zarpó el 30 de noviembre de 1803 con un equipo de 2 cirujanos, 5 médicos, 3 enfermeros y 22 niños expósitos, bajo la dirección de *Francisco Xavier Balmis*; siendo subdirector, *José Salvany Lleopart*. El virus se mantenía vivo pasándolo de niño a niño con la técnica “brazo a brazo”. Además se transportaba una carga de linfa de vacuna en placas de vidrio selladas y miles de ejemplares de un tratado que explicaba cómo vacunar y conservar la linfa, al que podemos considerar como el primer manual de vacunas publicado en el mundo.

En mayo de 1804 llegan a Puerto Rico y organizan la Junta Central de Vacunación que se encargaba de registrar las vacunaciones y de conservar suero para futuras inmunizaciones. En la siguiente travesía naufragaron, pero fueron rescatados sin daño y llevados a Cartagena de Indias. Allí, la expedición se divide en dos grupos para optimizar el trabajo, uno iría a Venezuela y Cuba dirigido por *Balmis*, para luego tomar rumbo a Méjico, país en el que era muy estimado. Una vez completado su recorrido por América Central cruzaron el Océano Pacífico y llegaron

a Asia, visitando Filipinas, Macao y Cantón para acabar regresando a España, donde arribaron en septiembre de 1806, tras cuatro años de viaje.

La otra parte de la expedición, mandada por *Salvany* viajó por Panamá, Colombia, Ecuador, Perú, Chile y Bolivia durante 7 años. Este viaje fue muy penoso. La distribución de la vacuna a todos los lugares ocasionó muchos sufrimientos a los expedicionarios pues algunos eran inaccesibles, como las poblaciones andinas, debiendo adentrarse en barcasas fluviales cuando el terreno era demasiado accidentado para los caballos.

En todos los lugares vacunaron y establecieron la organización sanitaria necesaria para mantener las vacunaciones. Existe un conocimiento detallado de las etapas y de las vicisitudes del viaje. Así, en Cartagena de Indias llevaron 10 niños del orfanato para transportar la vacuna por el sistema de brazo a brazo. Figura el número exacto de vacunaciones hechas en cada lugar: 56.000 en Colombia, 7.000 en Cuenca (Ecuador); 22.726 en Perú, 56.329 en Nueva Granada. El Virrey de Santa Fe y su familia fueron los primeros en vacunarse para evitar recelos en la población.

Mientras tanto, la vacuna de la viruela ya había llegado en 1805 por otras vías a Buenos Aires, y desde allí a Lima y Santiago de Chile. Esta vacuna era vendida por los médicos locales poco interesados en apoyar el Proyecto Real y en ocasiones se tuvo que hacer cumplir la ley o en su defecto llegar a pactos para que la vacuna llegara a todos los indígenas.

*Salvany* enfermó en Colombia (1804), agravándose progresivamente su enfermedad y llegando a perder un ojo, lo que retrasó la expedición. A pesar de mejorías transitorias falleció en Cochabamba el 21 de Julio de 1810, a los 34 años de edad. Este desgraciado acontecimiento no alteró los planes de la expedición, y sus ayudantes *Manuel Grajales*, en Chile, y *Rafael Lozano Pérez*, en Perú, continuaron las vacunaciones.

## **SIGNIFICADO DE LA EXPEDICIÓN DE BALMIS**

La Real Expedición fue muy bien valorada desde el primer momento, trascendiendo a los medios científicos y sanitarios. El mismo *Jenner* tuvo conocimiento cercano y en carta fechada en 1806 se refería a ella en términos elogiosos: "*No me imagino que en los anales de la histo-*

*ria baya un ejemplo de filantropía tan noble y tan extenso como éste*". Fue el primer programa oficial de vacunación masiva realizado en el mundo, y no debe verse como la obra aislada de un emprendedor, sino como un programa organizado por el Reino de España en la persona Carlos IV con la cobertura legal y financiera necesaria para su implementación.

Se incluye en el movimiento internacional que generó una tradición de expediciones científicas y que tuvo reflejo en la España de la Ilustración, para desaparecer luego. Los reyes españoles sostuvieron varias expediciones, como la geográfica y naturalista de la Condamine realizada por el alicantino *Jorge Juan* y el sevillano *Antonio de Ulloa*; la expedición botánica a Cumaná de *Peter Loefling*, discípulo de *Linneo*, y la posterior de *Hipólito Ruiz* y *José Pavón* a Perú y Chile; la de *Celestino Mutis* que difundió la matemática newtoniana en América del Sur; o la cartográfica de *Alejandro Malaspina* que durante 5 años recorrió las costas americanas del Pacífico. Entre todas destaca la de *Balmis* por la inmediata repercusión social que entrañaba.

## Bibliografía

Abellán JL. El estado de la ciencia española en el S. XVIII. Las grandes expediciones científicas. En, *Historia Crítica del Pensamiento Español*. Círculo de Lectores 1993; t.4: 411-425.

Campos Marín R. La vacunación antivariólica en Madrid en el último tercio del S. XIX. Entre el especialismo médico y el mercantilismo. *Medicina e Historia* 2001; 4: 1-15.

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Algunas cuestiones históricas. En, *Programa de Actualización en Vacunas*. SCM Madrid 2002; 9-20.

Lain Entralgo P. Inmunoterapia e inmunología. En, Lain Entralgo. *Historia de la Medicina*. Salvat 1973; t. 6: 192-201.

López Piñero JM. Balmis y la vuelta al mundo de la vacuna. La aventura de la Historia. *Asclepios* 1999; 1: 102-103.

- Moraga Llop FA. Los orígenes de la inmunización. Doscientos años de vacunas (1800-2000) en España. En, Campins M y Moraga F. Vacunas 2000. Prous Science. Barcelona 2000; 3-15.
- Moraga Llop FA. II Centenario de la vacuna de la viruela en España: La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna de Balmis. Vacunas 2003; 4: 49-52.
- Moreau JL. Tratado Histórico y Práctico de la Vacuna. Edición facsímil. Edicions Alfons el Magnanim. Institut d'Estudis Juan Gil-Albert. Valencia 1987.
- Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones. Centro de Estudios de Ciencias de la Salud. Madrid 2002.
- Rosen FS. Isolation of poliovirus-John Enders and the Nobel Prize. N Engl J Med 2004; 351:1481-1483.
- Salleras L. Historia de las vacunaciones preventivas. En, Salleras L. Vacunaciones preventivas, principios y aplicaciones. 2ª ed. Masson Barcelona 2003; 3-13.



## CAPÍTULO 3

### PRINCIPIOS BÁSICOS

#### 3a. Epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles

ALFREDO BLANCO QUIRÓS

La repuesta inmunitaria es un complejo proceso en el que simultáneamente participan diferentes células y múltiples factores. Su clasificación y separación en modalidades es sólo un intento artificial de explicar los mecanismos de la respuesta de la forma más clara posible. En este capítulo, exponemos algunos de ellos.

#### Linfocitos

Los linfocitos son células redondeadas, con diámetro de 7-9  $\mu\text{m}$ , citoplasma escaso y núcleo denso, generalmente sin nucleolos. El citoplasma contiene granulaciones azurófilas, ribosomas, mitocondrias, lisosomas, microtúbulos y microfilamentos.

#### POBLACIONES LINFOCITARIAS

Se diferencian poblaciones con morfología semejante pero con funciones distintas. Los linfocitos B, timoindependientes, poseen inmunoglobulinas en la superficie, que cambian de clase según el momento

madurativo. Los linfocitos T se llaman así porque maduran en el timo. Se dividen en múltiples subpoblaciones, las conocidas hace más tiempo son las llamadas CD4+ y CD8+. Los linfocitos CD4+ constituyen una población estimuladora o inductora (“helper”) también llamada Th. Los linfocitos CD8+ tienen función citotóxica mediada por moléculas del sistema HLA, exclusivamente HLA-A, HLA-B o HLA-C, pero no HLA-D.

Otras células con aspecto linfoide que no corresponden a las anteriores son las células citotóxicas NK (Natural Killer) que tienen en la superficie marcadores CD16, CD56.

## LINFOCITOS TH1/TH2

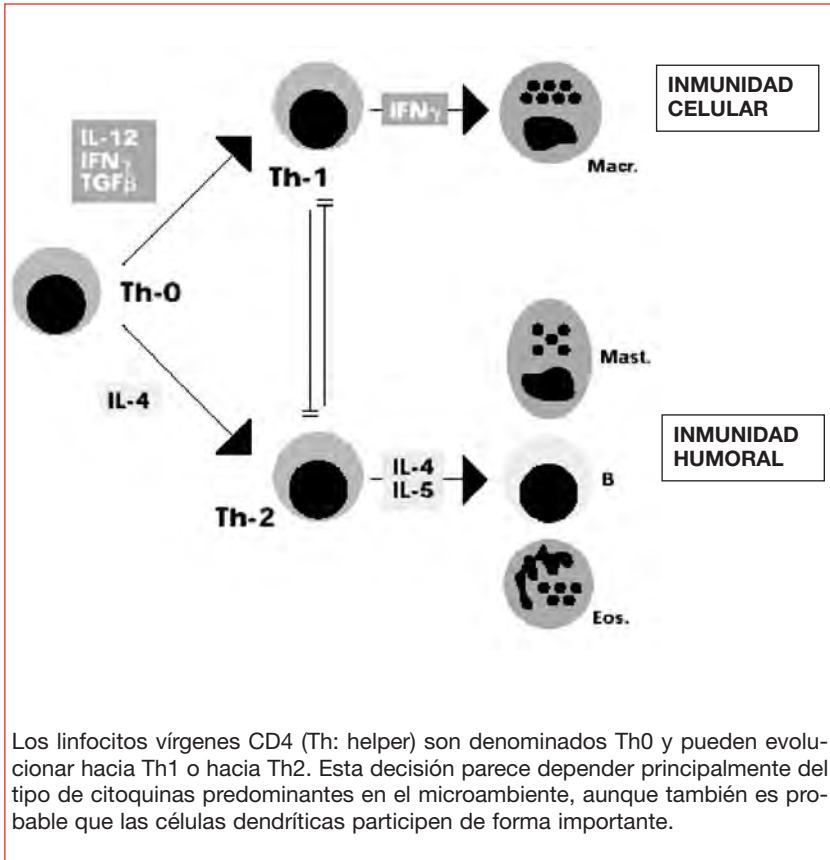
En los años noventa se descubrió que los linfocitos tienen cierta especificidad para segregar interleuquinas. Unos linfocitos CD4+ (Th) liberan con preferencia interferón gamma (IFN $\gamma$ ), interleukina-2 (IL-2) e IL-12 y se les llamó Th1, mientras que las Th2 producen preferentemente IL-4, IL-5 o IL-13.

Al llegar un antígeno al organismo hay una respuesta inmunitaria, que en principio, puede seguir dos líneas independientes (figura 1). Por un lado, hay una respuesta celular o retardada, determinada por los linfocitos Th1. Es una defensa contra antígenos intracelulares como son muchos de los parásitos y virus. Por otro lado, se puede desencadenar una respuesta humoral, mediada por anticuerpos, siendo decisivos los linfocitos Th2 que causan la maduración y multiplicación de linfocitos B. El resultado será la síntesis de anticuerpos.

Es una defensa contra antígenos extracelulares, algo habitual en la respuesta vacunal, salvo que sean vacunas de agentes vivos. Estas respuestas no son excluyentes, en cada una participan clones celulares diferentes originando respuestas con mayor o menor componente humoral o celular.

Existe un cierto equilibrio Th1/Th2, que es alterado en ciertas situaciones. Así, en el embarazo hay un predominio Th2, asociándose la excesiva activación Th1 a abortos idiopáticos. Este desequilibrio fisiológico explicaría por qué en el embarazo mejoran algunas enfermedades inmunitarias crónicas, como la artritis reumatoide, y empeoran otras. Hay enfermedades con desbalances Th1/Th2, así, con predominio Th2 en la atopia o Th1 en la diabetes.

Figura 1.



Los linfocitos vírgenes CD4 (Th: helper) son denominados Th0 y pueden evolucionar hacia Th1 o hacia Th2. Esta decisión parece depender principalmente del tipo de citoquinas predominantes en el microambiente, aunque también es probable que las células dendríticas participen de forma importante.

### REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO TH1/TH2

Hay células, Th0, capaces de madurar hacia Th1 o hacia Th2. Las células dendríticas, además de presentar los antígenos a los linfocitos, poseen un papel decisivo en la orientación de las células Th0. Por una parte liberan al microambiente tisular cantidades importantes de citoquinas, al menos IL-4, facilitando la maduración de Th0 a Th2. Además, algunas células presentadoras de antígeno podrían elegir si lo presentan a un linfocito Th1 o a otro Th2. Según parece, el papel de las células dendríticas es mucho más interesante de lo previamente supuesto.

## Respuesta mediada por anticuerpos

Las inmunoglobulinas son las moléculas que desempeñan la función de anticuerpo. Hay inmunoglobulinas con diferentes estructuras y funciones (tabla 1). La IgM tiene actividad aglutinante y fija complemento junto con la IgG. La IgA tiene pobre capacidad inflamatoria, lo que es muy beneficioso para el organismo en ciertas situaciones. También las subclases de IgG tienen funciones diferentes. La IgG1, la IgG2 y la IgG3 activan el complemento y son opsonizantes, mientras que la IgG4 carece de estas funciones.

**Tabla 1. Funciones de los diferentes isotipos de anticuerpos**

Isotipo	Función efectora específica
IgG	Opsonización de antígenos para ser fagocitados Activación de la vía clásica del complemento Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo Transferencia a través de la placenta Retroactivación negativa de la activación de linfocitos B
IgM	Activación de la vía clásica del complemento Receptor antigénico de linfocitos B vírgenes
IgA	Secreción a luz intestinal y respiratoria Transferencia materno-neonatal por calostro
IgE	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (eosinófilos) Degranulación de mastocitos
IgD	Receptor antigénico de linfocitos B vírgenes

El tipo de antígeno influye sobre la clase de inmunoglobulina que se formará. Cuando el antígeno es una proteína se producen mayoritariamente anticuerpos de subclases IgG1 e IgG3, mientras que si es un polisacárido predominará la IgG2.

### FUNCIÓN DE LOS ANTICUERPOS

Los anticuerpos no destruyen directamente las bacterias, ni las eliminan, ya que necesitan la ayuda del complemento. Al unirse al antígeno se forman complejos antígeno-anticuerpo que algunas células se encargan de fagocitar y eliminar. Tras una primovacunación, se forman anticuerpos de amplia diversidad y muchos tienen una especificidad redu-



cida, o sea, se ajustan mal al antígeno. A medida que se repiten las inmunizaciones y se forman más anticuerpos la especificidad y la afinidad aumentan. Por consiguiente, además de contar con más anticuerpos, éstos serán cualitativamente mejores.

En resumen, una buena respuesta vacunal depende tanto de la naturaleza proteica del antígeno, como de la reiteración de las inmunizaciones. Esto explica la necesidad de conjugar los antígenos polisacáridos con proteínas y de repetir las dosis para lograr una inmunidad efectiva.

### SÍNTESIS DE ANTICUERPOS

**Respuesta T-independiente.** Los anticuerpos se forman en células plasmáticas tras un proceso que se inicia con la llegada del antígeno que selecciona aquella célula con el receptor que mejor encaja, pues la forma tridimensional es fundamental en el reconocimiento antigénico por linfocitos B. Estos linfocitos se activan y transforman en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos específicos para el antígeno que desencadenó la respuesta.

Los antígenos T-independientes (TI) se dividen en dos tipos que activan a los linfocitos B por mecanismos diferentes. Los TI-1, a dosis bajas, provocan anticuerpos específicos, pero a dosis altas ocasionan una proliferación policlonal inespecífica. Los antígenos TI-2 son polisacáridos con estructuras muy repetitivas, abundantes en las cápsulas bacterianas. Mientras que los primeros pueden activar células B inmaduras, los TI-2 sólo activan linfocitos maduros, preferentemente B1 (CD5+). Es una respuesta muy limitada en el lactante y ausente en el síndrome de Wiskott-Aldrich (tabla 2). La reacción por activación directa de los linfocitos B es muy poco eficaz. Para que la respuesta sea realmente útil es preciso que intervengan otras células.

**Respuesta T-dependiente.** Los antígenos son presentados por células incluidas antes en el sistema reticuloendotelial y ahora llamadas células presentadoras de antígeno, son células dendríticas, macrófagos, células de Langerhans, etc. No hace la presentación directamente a los linfocitos B, sino a los T. El antígeno se coloca en la superficie de la célula presentadora, sobre moléculas HLA que actúan como pinza, y es recogido por el receptor de las células T (TCR). El antígeno no es

**Tabla 2. Respuesta de anticuerpos contra antígenos dependientes o independientes de los linfocitos T**

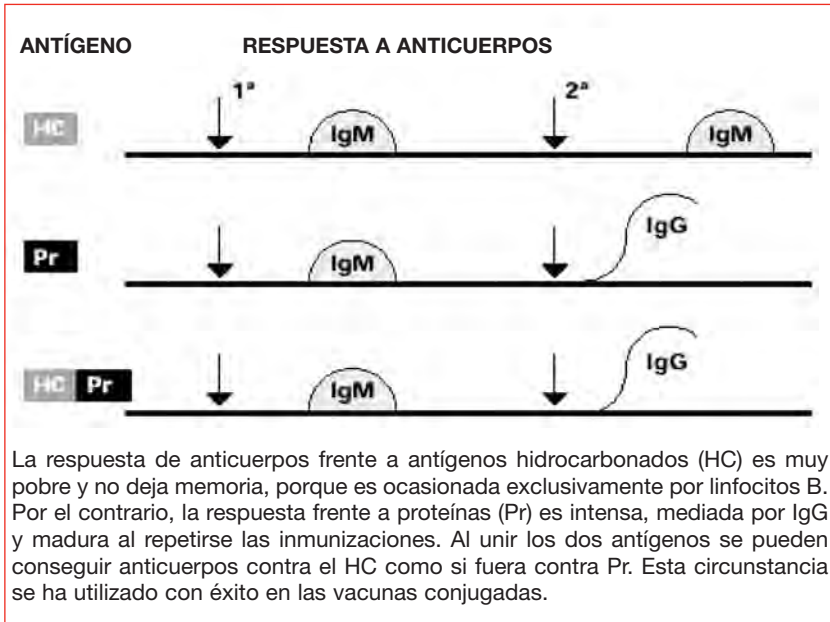
	Antígeno T-depend.	Antígeno T-depend. 1	Antígeno T-depend. 2
Ejemplos	Toxina difterica, hemagutina, PPD	LPS, <i>Brucella</i>	Palisacárido de neumococo Flagelina de <i>Salmonella</i>
Respuestas en lactantes	Sí	Sí	No
Respuesta en individuos sin timo	No	Sí	Sí
Respuesta en ausencia de cel.T	No	Sí	No
Sensibilización en linfocitos T	Sí	No	No
Activación B policlonal	No	Sí	No
Cambio de isotipo	Sí: IgM a IgG (ó IgA)	Escasa, sólo a IgG	Escasa, sólo a IgG
Maduración de la afinidad	Sí	No	Muy escasa y sólo en polisacáridos
Reacción celular retardada	Sí	No	No
Necesidad de antígenos repetitivos	No	No	Sí

presentado en su forma natural sino que previamente es procesado por la célula presentadora y sólo una pequeña parte de la molécula, o “determinante antigénico” interviene en la reacción. Los linfocitos T que reciben antígenos son CD4+ (T4), aunque en ciertas condiciones también son CD8+ (T8). Los linfocitos CD4+ trasladarán a su vez el antígeno a los linfocitos B que, tras convertirse en células, plasmáticas, fabrican los anticuerpos específicos. Este es modelo habitual y es mucho más eficaz que la presentación directa a los linfocitos B.

En este proceso es fundamental la liberación de interleukina-2 (IL-2). Se produce en los linfocitos CD4+ y actúa como un potente mitógeno. Gracias a ello las células implicadas en la respuesta se multiplican rápidamente y se dispondrá de una numerosa población clonal de células plasmáticas formadoras de anticuerpos específicos.

Una circunstancia que tiene gran interés para las vacunas es la respuesta ante conjugados moleculares mixtos, formados por polisacáridos y proteínas. En esta situación, los anticuerpos formados mantienen su especificidad contra el antígeno polisacárido, pero además suman las propiedades de los antígenos proteicos, o sea su fuerte respuesta y su capacidad para generar memoria (figura 2).

Figura 2



**Anticuerpos anti-idiotipo.** En los años setenta *Jerne* estableció una teoría de regulación de síntesis de anticuerpos o “hipótesis de la red”. Decía que la aparición de un anticuerpo producía inmediatamente la respuesta de otro dirigido contra las secuencias diferenciales de su molécula, o sea los “idiotipos”. Estas secuencias abundan en la zona de reacción específica con el antígeno o fracción Fab.

Lo complejo de la teoría de los idiotipos es que el anticuerpo anti-idiotipo, llamemos Ac-1, desencadenaba a su vez la producción de nuevos antiidiotipos: Ac-2, y en sucesivas oleadas se formarían poblaciones Ac-1, Ac-2, Ac-3, y así sucesivamente. Sin embargo, en contra de la pre-

sunción teórica de actividad hasta el infinito, *Jerne* afirmaba que la reacción se equilibraba y la síntesis de anticuerpos se detenía, hasta que nuevos antígenos rompieran el equilibrio. Lo comparaba con el agua de un lago alterado en múltiples ondas al arrojar una piedra. La complejidad del sistema hizo que se olvidara hasta que la tecnología de anticuerpos monoclonales facilitó una nueva vía de investigación.

La capacidad antigénica de los idiotipos se explica porque no están en cantidad suficiente durante el proceso ontogénico en el que se determina el “self y no-self”, o sea los constituyentes propios y ajenos. Se produce tolerancia para la fracción constante (Fc) de los anticuerpos pero no para las regiones variables. Los anticuerpos anti-idiotipo reaccionan con anticuerpos circulantes, pero también con los de la superficie de linfocitos B, que sirven de receptor, activando dichas células como lo haría un antígeno. Se sintetizarán anticuerpos específicos, con la excepcional circunstancia de que ocurre sin participación antigénica. Esta situación destruye un paradigma de la inmunología tan importante como es la reacción antígeno-anticuerpo.

Hay anticuerpos anti-idiotipo que reaccionan con la parte externa de la porción Fab. de los anticuerpos, pero otros, lo hacen con el lugar exacto de unión con el antígeno. Para ello, es necesario que su morfología tridimensional encaje exactamente en el hueco de la porción Fab. Este tipo de anticuerpos anti-idiotipo se comportan a todos los efectos como los antígenos que remedan y sus funciones no se refieren solo al sistema inmunitario. Así, un anticuerpo anti-idiotipo frente a la insulina desencadena anticuerpos anti-insulina, pero también reacciona con los receptores de insulina y pone en marcha acciones metabólicas similares a las de la hormona natural.

Los experimentos con anti-idiotipo han resultado muy complejos y variaciones en la dosis llevan a efectos contrarios, supresión o síntesis de anticuerpo. Además, en estudios con ratones, se vio que el periodo neonatal es muy susceptible a la acción de los anticuerpos anti-idiotipo, con reacciones intensas y a veces imprevisibles. Esta situación plantea preguntas sobre la posible acción de los anticuerpos anti-idiotipo que cuando son IgG atraviesan la placenta.

La tecnología de los anticuerpos anti-idiotipo parecía prometedora para la fabricación de vacunas. Podría servir para sustituir por su anti-idiotipo por los antígenos inadecuados por su escasa inmunogenicidad,

como los polisacáridos, o su peligrosidad, como las toxinas bacterianas. El problema es la dificultad para regular la respuesta resultante de la administración de anti-idiotipos, especialmente en lactantes, con inmadurez inmunitaria.

## Memoria inmunitaria

### DEFINICIÓN

La memoria inmunológica consiste en los procesos que modifican la respuesta inmunitaria cuando hay una nueva exposición al mismo antígeno. Es un fenómeno biológico fundamental en la inmunidad de las vacunas que facilita el éxito de la mayoría de las inmunizaciones y la defensa contra los patógenos para los que se está vacunado. Sus ventajas consisten en una mayor intensidad de la nueva respuesta, pero también en variaciones cualitativas. La importancia biológica de la memoria inmunológica es tal, que podemos considerarla como uno de los principales hitos en el desarrollo filogenético de las especies avanzadas.

### CÉLULAS IMPLICADAS

La memoria inmunológica es un fenómeno complejo en el que participan directamente linfocitos B y T, aunque éstos últimos tienen el principal papel. Las células B memoria se identifican con más facilidad porque tienen anticuerpos de membrana, generalmente de clase IgG, con especificidad para el antígeno que provocó la primera inmunización. Las células T memoria pueden ser CD4+ como CD8+, habiendo atraído mayor atención las primeras. Las células T memoria son CD45RA negativas y positivas para un anticuerpo monoclonal (CD45RO) que identifica un epítipo CD45 manifestado en ausencia de los epítipos A, B y C. Tienen también una expresión aumentada de CD44 e integrinas y disminuida de CD62L, además de las citadas isoformas de alto peso molecular de CD45. Sin embargo, aunque el CD45RO sea el más común, ningún marcador de membrana es suficientemente constante como para identificar las células T memoria de forma fidedigna.

## **LUGAR Y MOMENTO DE APARICIÓN**

Las células B memoria se forman en los centros germinales de los ganglios linfáticos, al mismo tiempo que ocurren los cambios genéticos que llevan al cambio de clase de inmunoglobulina, de IgM a IgG, y a la hipermutación genética que permite la síntesis de cadenas de inmunoglobulinas con especificidad para el antígeno. Por el contrario, se desconoce el lugar anatómico y el momento en el que emergen las células T memoria.

## **SUPERVIVENCIA Y CIRCULACIÓN**

Las células memoria sobreviven durante largos periodos de tiempo aunque no se conozca exactamente cuánto. Las células T memoria tienen mucha facilidad para circular dentro y fuera de los tejidos linfoides debido al amplio abanico de integrinas que expresan, lo que supone una neta diferencia con las células vírgenes. Una discusión, no aclarada, es si también pueden acceder a tejidos no linfoides en ausencia de inflamación y de activación endotelial. Experimentos con inmunizaciones nasales sugieren la existencia de una comunidad entre mucosas, porque las células memoria en parte regresan a la mucosa nasal, aunque otras se quedan en el intestino. Aunque hay poco conocimiento sobre su recirculación, se cree que mayoritariamente permanecen en la sangre periférica y en el bazo, más que en los ganglios linfoides. Un hecho cierto es su inmediata respuesta, cualquiera que sea la vía de acceso del antígeno, lo que indica una eficaz función de vigilancia, sólo posible en un permanente estado de circulación.

## **FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS MEMORIA**

La eficacia de las células memoria radica en su capacidad para formar todo tipo de citoquinas en niveles muy altos, lo que le distingue de las células vírgenes. Sin embargo, no parece que el patrón de interacción células T - B utilice ligandos y vías distintas en las reacciones secundarias y en las primarias. A partir de las células memoria se originan células efectoras de segunda generación capaces de mantener una respuesta inmunológica más rápida, más intensa y antigénicamente más amplia que la respuesta primitiva. Además, esta reacción secundaria se desencadena con dosis antigénicas mucho más bajas.

## HOMEOSTASIS

En los organismos superiores coexisten poblaciones linfocitarias de células vírgenes y de células memoria, y se cree que sus tamaños y proporciones son muy constantes a lo largo de la vida. En un momento determinado, tras una agresión antigénica aparece una tercera población de carácter efector y específica contra el antígeno, pero es algo accidental, y desaparece rápidamente por una masiva apoptosis. Hay una estrecha relación entre la población de células memoria (CCR7+ y CD62L+), denominada central, y la tercera población de células efectoras (CCR7- y CD62L-), pudiendo convertirse y pasar de una a otra en ambos sentidos según las necesidades.

La regulación de la población memoria plantea dudas y realmente las antiguas preguntas permanecen sin respuesta:

— *¿Se dividen las células memoria?*

Clásicamente se admitía que las células memorias tienen una vida muy larga sin necesidad de división. Cada vez parece más probable que parte de ellas, quizás todas, se dividan aunque muy lentamente. Este nuevo concepto implicaría la necesidad de un mecanismo externo regulador que no se conoce.

— *¿Es imprescindible la persistencia del antígeno para el mantenimiento de la población memoria?*

Algunos antígenos, por ejemplo, los virus, persisten en el organismo manteniendo un permanente estímulo inmunitario, aunque de baja intensidad. Se creía que la mayoría de los antígenos proteicos desaparecían sin que ello fuera relevante para la permanencia de la memoria inmunológica. No se descarta que otros antígenos también mantengan, en alguna manera, su función estimuladora. Si esto se confirmase, podría constituir un mecanismo regulador de la memoria.

## Sistema inmunitario de las mucosas

El sistema inmunitario de las mucosas comprende tejidos linfoides cercanos al medio externo: intestinal, bronquial, genitourinario, etc., y también incluye el tejido linfoide mamario. La inmunidad de las mucosas funciona con cierta independencia de la sistémica y presenta características específicas. Además hay una interesante relación entre las distintas áreas de inmunidad secretora que es muy estrecha entre el intes-

tino y la leche materna, pero no tanto con respecto a otras mucosas. En 1965, *Tomasi* demostró que los anticuerpos IgA son mayoritarios en las secreciones externas, mientras que en las secreciones internas predomina la IgG.

### **CARACTERÍSTICAS DE LA IGA SECRETORA (IgAs)**

La IgAs es diferente de la sérica. Suele formar dímeros y contiene una molécula llamada pieza J ("joining") que no se encuentra en la IgA sérica aunque no sea exclusiva de la IgAs, porque la poseen todas las inmunoglobulinas poliméricas, séricas o secretoras. Otro componente de la IgAs es la pieza secretora, una glicoproteína que aparece casi exclusivamente en las secreciones externas, ya sea libre o unida a la IgA. Incrementa la estabilidad de la IgA frente a enzimas de las secreciones permitiéndole sobrevivir en un medio muy hostil. La pieza secretora también actúa como receptor celular, captando y transportando la IgA dimerica a través de las células epiteliales. Aunque puede transportar IgM, al ser más afín por la IgA, solo lo hace en caso de deficiencias de IgA.

La síntesis diaria de IgA es muy elevada (unos 60 mg/k), el doble que de IgG. Un 30% se forma en la médula ósea y casi toda pasa a la circulación sanguínea, el 70% restante se libera en las secreciones (35-40 mg/k/d). Esta secreción de IgA es muy elevada en la mujer lactante que elimina alrededor de 750 mg diarios de IgA en su leche.

### **SUBCLASES DE IGA EN LAS MUCOSAS**

La subclase IgA2 está proporcionalmente más elevada en las secreciones que la IgA1; esto es relevante porque la IgA2, al contrario que la IgA1, es resistente a las proteasas de ciertas bacterias, como *H. influenzae* o *N. meningitidis* que la destruyen. Por consiguiente la presencia de anticuerpos de clase IgA1 sería una situación defensora más pobre que si también hay anticuerpos IgA2.

### **MECANISMOS PROTECTORES DE LA IgAs**

La protección de las mucosas es ejercida por la IgAs a través del mecanismo de "*inmunoexclusión*", término introducido por Brandtzaeg. Se basa en su capacidad aglutinante, rodeando las bacterias e impidiendo



do su adhesión al epitelio de la mucosa, pues la IgA no activa el complemento y por ese motivo carece de acción para poner en marcha una acción citolítica. En un principio se pensó que la actividad de la IgAs ocurría solo en la luz intestinal o respiratoria. Ahora se sabe que durante su avance a través de las células epiteliales reacciona con virus intracelulares arrastrándolos hacia el exterior.

### COLABORACIÓN ENTRE LAS MUCOSAS

Parte de los linfocitos sensibilizados durante la inmunización oral termina en otras áreas linfoides y no sólo en el aparato digestivo. Esta colaboración entre unas y otras mucosas ni es total, ni tampoco tiene un carácter simétrico. Así, mientras existe una alta colaboración entre la mucosa digestiva y la leche materna, esto no ocurre con otras mucosas: respiratorias, genitourinarias, etc.

### RELACIÓN ENTRE INMUNIDAD SISTÉMICA Y SECRETORA

La inmunidad sistémica y secretora no están totalmente separadas. Tienen cierta independencia, pero menor de lo que se creía. Tras vacunaciones parenterales, se detectan anticuerpos en secreciones, como saliva o lágrimas. En estas localizaciones predominan anticuerpos de clase IgA, probablemente formados localmente, pero también se detectan anticuerpos IgG, que quizás lleguen de forma pasiva desde el plasma.

La determinación de anticuerpos específicos en las secreciones es un sistema sencillo y no invasor para la vigilancia de la seroconversión vacunal, pero la dificultad para estandarizar las condiciones de colección de la muestra hizo que no se extendiera. El porcentaje de positividad local es mayor en los niños, al menos los mayores de 3 años, que en los adultos, y los anticuerpos de clase IgA son más comunes aunque algunas personas tienen exclusivamente anticuerpos de clase IgG por lo que es preferible hacer la determinación combinada de ambas clases, IgA + IgG.

Es fácil que la inmunidad secretora faríngea sea importante en la situación de portadores sanos para ciertas bacterias de interés epidemiológico y vacunal, como el meningococo o el neumococo. Se sabe que ciertos preparados, aunque se administren por vía parenteral como la vacuna conjugada del neumococo, además de protección sistémica

contra infecciones invasoras también interfieren localmente la colonización asintomática de neumococos.

## Inmunidad del recién nacido y lactante

El sistema inmunitario se desarrolla paralelamente a las células hematopoyéticas, desde los primeros días de la vida embrionaria. Los esbozos linfoides más precoces surgen en forma de yemas situadas en el saco vitelino y en una zona próxima al mesonefros, aorta y gónadas. Luego se trasladará al hígado dónde radicará la actividad linfocitaria durante la vida fetal. Los linfocitos T necesitan completar su maduración en el timo, por el contrario, los B la finalizan en los propios órganos hematopoyéticos. Con posterioridad se postuló que estos pasos madurativos del sistema linfoide no ocurren de forma rígida y que hay emigraciones celulares más directas y precoces hacia el hígado y médula ósea fetal. En el recién nacido la hematopoyesis ya se realiza eminentemente en la médula ósea, aunque el lactante mantendrá durante semanas una capacidad extramedular de reserva, que en ciertas situaciones necesita aprovechar.

### LIMITACIONES INMUNITARIAS DEL RECIÉN NACIDO

El recién nacido todavía no posee un sistema inmunitario maduro y esta inmadurez es aún más acusada en el prematuro. Las limitaciones de la inmunidad neonatal afectan en mayor o menor medida a todos los mecanismos inmunitarios lo que repercute en la administración vacunal (tabla 3).

Ningún factor del complemento atraviesa la placenta. El feto los empieza a sintetizar entre las 4-19 semanas de gestación, pero todos son deficitarios al nacer. La actividad funcional total del complemento de un recién nacido, medida por la prueba CH50, sólo alcanza un 50% de la presentada por su madre. Los linfocitos T responden *in vitro* a los mitógenos de forma subnormal, además liberan baja cantidad de citoquinas ante cualquier estímulo. La citotoxicidad mediada por linfocitos CD8 es deficiente, y también lo es la colaboración de los CD4 con los linfocitos B para sintetizar anticuerpos. Los linfocitos vírgenes (CD45RA) predominan, lógicamente, sobre los linfocitos memoria (CD45RO). Los linfocitos B tienen fenotipos inmaduros, con 2 inmunoglobulinas (IgD + IgM)

**Tabla 3. Principales deficiencias inmunitarias en el recién nacido**

<p>A. Inmunidad celular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Función quimiotáctica</li> <li>- Función candidicida</li> <li>- Función supresora mayor que función estimuladora</li> <li>- Citotoxicidad tipo NK (natural killer)</li> </ul>
<p>B. Inmunidad humoral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgM e IgA sérica</li> <li>- IgA secretora</li> <li>- Todas las fracciones del complemento</li> <li>- Opsonización</li> </ul>

en la superficie, lo que señala la falta de contacto antigénico previo. La síntesis de anticuerpos es pobre, en especial la producida contra polisacáridos, y es independiente de los linfocitos T, pero también la que origina contra proteínas, reacción que sí es T-dependiente.

En el feto, la respuesta inmunitaria se orienta globalmente en dirección supresora, por su situación de injerto en el organismo materno. El recién nacido heredará esta condición, y en parte la mantendrá durante meses, o años.

### EL SISTEMA TH1/TH2 EN EL FETO Y RECIÉN NACIDO

En la unidad fetoplacentaria predomina la función Th2, y en cierto grado también ocurre en la madre. Esta situación es precisa para la evolución del embarazo y en ratones se observó que la activación Th1 por infecciones, parásitos o inmunizaciones pone en peligro su continuidad.

Los linfocitos fetales son capaces de sensibilizarse intrauterinamente si llegan antígenos y esta sensibilización fetal sigue un patrón tipo Th2. Por el contrario, tienen mayor dificultad para establecer una respuesta de tipo celular retardada (Th1), lo que explica su dificultad para aislar localmente una infección y evitar que se disemine. De todos modos, es importante señalar que el recién nacido está limitado para realizar respuestas inmunitarias de cualquier tipo. Esta situación la mantiene el recién nacido durante los primeros meses de la vida y quizás por más tiempo en algunas situaciones anómalas. Esto tiene repercusión en

temas como infecciones, atopia y por supuesto en la respuesta vacunal. Una cuestión interesante es que la reacción inmunitaria ocurrida en este periodo de inmadurez genera células memoria de tipo Th2 que posiblemente condicionen la forma de responder en la vida futura.

Se discute si algún factor externo puede modificar transitoria o permanentemente el equilibrio Th1/Th2. Los virus y las infecciones intracelulares activan especialmente a los linfocitos Th1, pero otras inmunizaciones actúan selectivamente sobre las Th2. Con respecto a las vacunas se trata de estimulaciones enfocadas hacia la síntesis muy potente de anticuerpos, añadiéndoles adyuvantes con esa intención. A pesar de todas las especulaciones, hasta la fecha no se ha comprobado que las vacunaciones infantiles administradas en edad precoz modifiquen el normal equilibrio Th1/Th2.

## **DIFICULTADES EN LA VACUNACIÓN FRENTE A PARÁSITOS**

Las vacunas frente a parásitos plantean dificultades. Las razones son varias, pero quizás la cuestión principal radique en que las parasitosis naturales evocan una pobre reacción inmunitaria y como se dice “*es difícil mejorar a la propia naturaleza*”. Además son muy polimórficos y presentan ciclos vitales con importantes variaciones antigénicas, siendo la malaria el ejemplo más característico.

Durante la evolución cualquier parásito ha ido consiguiendo sistemas de tolerancia en el organismo parasitado. Es curioso que las vacunas contra la esquistosomiasis funcionen bien en ratas, animal que no sufre la parasitosis, y que esto no ocurra en el hombre. Hay parasitosis en las que la propia reacción defensiva del sistema inmunitario es perjudicial, así en la enfermedad de Chagas por *Trypanosoma cruzi*, se producen síntomas por mecanismo inmunitario. Otro ejemplo de reacción perjudicial es el dengue, ya que ciertos anticuerpos facilitan la entrada celular del virus mediante los receptores Fc. Sin embargo, las parasitosis no son las únicas enfermedades para las que no se dispone de una vacuna adecuada. Hay muchos ejemplos de importantes infecciones causadas por virus, bacterias y hongos, sin vacuna (tabla 4).

**Tabla 4. Principales enfermedades sin vacuna adecuada**

	Enfermedad o germen	Problema
Virus	HIV Herpes Adenovirus y rinovirus	Variación antigénica, inmunosupresión. ¿Riesgo de reactivación? (No en varicela). Demasiados serotipos.
Bacterias	Estafilococo y estreptococo A Sífilis Clamidia	Primeros intentos fallidos. Ignorancia de la inmunidad efectiva. Primeros intentos fallidos.
Hongos	<i>Cándida y Pneumocystis</i>	
Protozoos	Malaria Enfermedad del suero Enfermedad de Chagas	Variación antigénica extrema. Variación antigénica extrema. Autoinmunidad.
Vermes	Esquistosomiasis Oncocercosis	Primeros logros. Ignorancia de la inmunidad efectiva.

## Bibliografía

- Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 4ª ed. McGraw Hill Madrid 2002.
- Adkins B. T-cell function in newborn mice and humans. *Immunol Today* 1999; 20: 330-335.
- Berard M, Tough DE. Qualitative differences between naive and memory T cells. *Immunology* 2002; 106: 1-12.
- Blanco Quirós A. El desarrollo inmunitario y su influencia sobre las particularidades de las infecciones en el niño. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 7-13.
- Dutton RW, Bradley LM, Swain SL. T cell memory. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 201-223.
- Holt PG. Functionally mature virus-specific CD8+ T memory cells in congenitally infected newborns: proof of principle for neonatal vaccination? *J Clin Invest* 2003; 111: 1645-47.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 4ª ed. Masson, Barcelona 2000.

Jonson RM, Brown EJ. Cell-mediated immunity in host defense against infectious diseases. En, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone (Filadelfia) 5ª ed. 2000; pp 112-146.

Taverne J, Bradley M. Immunity to protozoa and worms. En, Roitt, Brostoff y Male, Immunology 5ª ed. Mosby Londres 1998: 243-262.

Tough DE. Deciphering the relationship between central and effector memory CD8+ T cells. Trends Immunol 2003; 24: 404-407.

### 3.b. Epidemiología de las enfermedades prevenibles por vacunas

AMÓS JOSÉ GARCÍA ROJAS

#### Epidemiología general de las enfermedades transmisibles

Para que se produzca una enfermedad transmisible debe existir un agente biológico (microorganismo vivo con capacidad para reproducirse) y además debe verificarse la cadena epidemiológica, constituida por tres eslabones concatenados:

- El primer eslabón es el reservorio o fuente de infección, lugar de donde parten los microorganismos. En relación al agente biológico se deben considerar las características indicadas en la tabla 1.
- El segundo eslabón lo constituyen los medios de transmisión, que son el conjunto de procedimientos que permiten que los microorganismos pasen del reservorio a las personas susceptibles.
- El tercer eslabón lo configuran las personas susceptibles, que son aquellas que pueden desarrollar la enfermedad, y constituyen el escalón fundamental sobre el que actuaremos con las vacunas. Una persona es susceptible de padecer una determinada infección, si no ha

**Tabla 1. Características del agente biológico**

<b>Contagiosidad</b>	Capacidad de propagación.
<b>Infectividad</b>	Capacidad de instalación y multiplicación, verificándose o no enfermedad y en la cual es muy importante la cantidad de microorganismos que penetran (dosis infectante).
<b>Patogenicidad</b>	Capacidad de producir enfermedad en los infectados. Dependerá directamente de la dosis infectante y de su capacidad de colonización, multiplicación, penetración, etc. Dependerá inversamente de la resistencia específica o inespecífica del hiesped.
<b>Virulencia</b>	Indica gravedad y es el grado de patogenicidad del agente etiológico.

tenido contacto previo con ella o bien, si tras tenerlo, no ha desarrollado anticuerpos protectores, o si estos anticuerpos han desaparecido después de un determinado periodo de tiempo.

No existe un comportamiento único que determine cómo se difunde una enfermedad transmisible en una población, ya que éste es un proceso extremadamente complejo que está en función de los modos de presentación de cada microorganismo. Estos patrones dependen a su vez de los denominados periodos latente y de infección, de la tasa de transmisión y de las características sociodemográficas de las poblaciones.

Los diferentes periodos por los que pasan las personas al enfrentarse a un agente infeccioso se indican en la tabla 2. Desde el punto de vista del análisis epidemiológico los periodos más importantes, ya que son los que permiten establecer mecanismos de control al posibilitar un mejor conocimiento de la dinámica de las infecciones y de la difusión de los agentes infecciosos, son el latente y el infeccioso. Por otro lado, es lógico pensar que desde el punto de vista clínico el más importante sea el de incubación.

**Tabla 2.**  
**Periodos en el proceso de una enfermedad transmisible**

<b>Período</b>	<b>Definición</b>
<b>Latente</b>	Tiempo medio desde que se produce la infección hasta que la persona se transforma en infecciosa. En este periodo no se produce transmisión
<b>Infeccioso</b>	Tiempo medio que el individuo infectado puede transmitir la infección a las personas susceptibles
<b>Generación</b>	Tiempo medio desde que se produce la infección hasta que el individuo infectado deja de transmitirla
<b>Incubación</b>	Tiempo desde que se produce la infección hasta el inicio de la clínica
<b>Intervalo de serie</b>	Tiempo desde el inicio de la clínica entre el primer caso y un caso secundario



El desarrollo de un programa de vacunación en una comunidad va a producir necesariamente modificaciones en la dinámica de la infección. Estos cambios estarán fundamentalmente determinados por los procesos relacionados con la interacción entre el agente y el huésped y por las propias características de la vacuna disponible:

- Así, al disminuir el número de personas susceptibles y por lo tanto las posibilidades de adquirir la infección, se verificará un descenso en la incidencia de la enfermedad considerada. De esta forma, la infección se desplazará hacia edades más avanzadas, con el consiguiente riesgo de presentación de un mayor número de complicaciones clínicas.
- Por otro lado, la presencia en una población de un gran número de personas inmunes va a configurar una protección frente a la infección a la población en su conjunto, en un proceso que se denomina inmunidad de grupo o colectiva (ver capítulo 3f).

Desde esta perspectiva, el acceso individual a la vacuna, aunque sea bueno a título personal, va a tener poco impacto sobre la salud de la comunidad. Sin embargo, al conseguir con determinadas vacunas coberturas elevadas en la población, podemos llegar a interrumpir la cadena de transmisión, disminuir la incidencia de determinadas enfermedades, controlarlas y, en la medida de lo posible, contribuir a su eliminación y erradicación. Por tanto, para lograr que una vacuna disminuya la incidencia y la mortalidad de una enfermedad en una comunidad, es necesario que la vacuna sea eficaz, segura y estable, y que la comunidad disponga de políticas vacunales que posibiliten conseguir y mantener coberturas altas en la población susceptible.

La necesidad de establecer una estrategia de vacunación adecuada, así como detectar los cambios en la epidemiología de las enfermedades prevenibles por vacunas tras la instauración de ésta, convierten a la vigilancia epidemiológica en un instrumento valiosísimo de las políticas de vacunación, junto al análisis detallado de las coberturas alcanzadas y los estudios de seroprevalencia. Los sistemas de vigilancia epidemiológica con el apoyo de los laboratorios, que son fundamentales para definir los serogrupos y serotipos más frecuentes de algunas enfermedades vacunables, para identificar aquellos microorganismos que desencadenan un cuadro clínico similar al de otros no prevenibles por estos productos, y también, en las últimas etapas de la erradicación o eliminación de una

enfermedad, deben aportar información detallada de los diferentes aspectos de estos programas.

## **Vigilancia de las enfermedades prevenibles por vacunas**

El Real Decreto 2210/1995, publicado en el BOE 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 invasiva por *Haemophilus influenzae* serotipo 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 y 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.

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. Con la finalidad de someter a vigilancia las enfermedades infecciosas, la Oficina Regional para Europa de la OMS ha desarrollado el Computerized Information System for Infectious Diseases (CISID). Además, el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea aprobaron en 1998 la creación de una Red descentralizada de Vigilancia Epidemiológica y control de las enfermedades

transmisibles. Así mismo, el proyecto European Union Vaccine Net (EUVAC-NET) es responsable de la vigilancia de las vacunables en los países de la Unión Europea más Noruega, Islandia y Suiza. Este proyecto es coordinado por el departamento de epidemiología del Statens Serum Institut (SSI) de Dinamarca. Entre sus objetivos establece la puesta en marcha de un programa de vigilancia de las enfermedades vacunables, comenzando por el sarampión y la tos ferina.

## Elementos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica está constituida por los sistemas que se especifican en la tabla 3.

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 su control, presentan también indicaciones específicas acerca de medidas de control de los pacientes, su medio y sus contactos.

**Tabla 3.**  
**Elementos de la Red nacional de Vigilancia Epidemiológica**

<b>Sistema Básico de Vigilancia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema EDO o de Enfermedades de Declaración Obligatoria</li> <li>- Notificación de brotes o situaciones epidémicas</li> <li>- Sistema SIM o de Información Microbiológica</li> </ul>
<b>Sistemas Específicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Encuestas de seroprevalencia,</li> <li>- Registros de casos</li> <li>- Sistemas centinelas</li> </ul>

## La epidemiología y los calendarios vacunales

En la toma de decisiones relativa a la conveniencia o no de introducir una vacuna en el calendario vacunal, modificar determinadas pautas, etc., el conocimiento epidemiológico va a desempeñar un papel fundamental. No se trata solo de disponer de vacunas eficaces y seguras, se trata fundamentalmente de reconocer que la enfermedad que podemos prevenir constituye un problema de Salud Pública para la población referida. Para ello, debemos disponer de información sobre la epidemiología de esa patología en el territorio considerado.

Desde esta perspectiva, deberemos conocer entre otras cosas, la carga de enfermedad (incidencia, prevalencia, discapacidad y mortalidad) causada por el agente:

- **Incidencia:** número de nuevos casos de enfermedad en una comunidad dada, durante un período de tiempo determinado.
- **Prevalencia:** número de casos de enfermedad existentes en una comunidad dada, en un momento determinado.

La fuente de esta información la constituye la Red Nacional y/o las respectivas Redes Autonómicas de Vigilancia Epidemiológica.

- **Mortalidad:** es el número total de fallecidos en una comunidad dada, durante un período de tiempo determinado. Evidentemente, la estructura por edad de la población influirá sobre el valor de esta tasa. Así, en la comparación entre diferentes poblaciones, las diferencias entre las tasas brutas de mortalidad no van a depender exclusivamente de factores propios de las comunidades consideradas, sino también de sus diferencias demográficas. Por eso, al realizar estas comparaciones debemos calcular las tasas de mortalidad específicas por edad (fallecidos de una determinada edad durante un año/ Población media de esa edad en ese año) y/o realizar una estandarización de tasas, y/o realizar la lectura de las tasas brutas de mortalidad junto a la de los índices de Swaroop de cada población (fallecimientos de personas de 50 años y mayores en un año/total de fallecimientos en ese año).

La fuente de esta información la constituye el Instituto Nacional y/o los respectivos Institutos Autonómicos de Estadística.

- **Discapacidad:** actualmente, la medida más utilizada para cuantificar la carga de enfermedad son los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALY). Podemos considerar un AVAD como un año perdido de vida sana, y la carga de enfermedad equivaldría a la medida de la diferencia entre el estado de salud actual de la población considerada y la situación ideal en la que los miembros de la comunidad referida llegasen a viejos con la salud perfecta. Sumando los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y los años vividos con discapacidad (AVD), podemos calcular los AVAD perdidos por una enfermedad. Al mismo tiempo, podemos realizar comparaciones internacionales de los AVAD referidos a las distintas causas en las distintas

regiones del mundo, gracias a las estimaciones publicadas por la OMS.

En relación a las discapacidades, la fuente de información la configura el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) y Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. También puede ocurrir que en algunas ocasiones no se disponga de toda esta información. En estos casos habría que recurrir al diseño y realización de estudios que permitan obtener la mayor información posible.

Los datos aportados por cada uno de los elementos que configuran la carga de enfermedad y la información suministrada por otros parámetros de interés epidemiológico, nos permitirán realizar comparaciones y facilitar la toma de decisiones.

## Bibliografía

- ACIP. Recommended Childhood Immunization Schedule United States, 2002. *MMWR* 2002; Vol 51 (2): 31-33.
- Amela C. Historia Natural de la Infección. En: Amela Heras, C. Coor. *Epidemiología de las Enfermedades incluidas en un Programa de Vacunación*. Madrid. Sociedad Española de Epidemiología. 2004; 31-39.
- Amela C. Programas de Vacunación: Modificaciones en la dinámica de la transmisión. En: Amela C. *Epidemiología de las Enfermedades incluidas en un Programa de Vacunación*. Madrid. Sociedad Española de Epidemiología 2004; 41-50.
- Amela C. Sobre el estudio del impacto de introducir una vacuna en el calendario de vacunaciones. *Rev. Esp. Salud Pública* 2002; 76: 171-173.
- Boletín Oficial del Estado: Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (7 Edition). Atlanta, GA: EE.UU. Department of Health and Human Services, Public Health Foundation, April 2002.

- Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- Decision N° 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de Septiembre de 1998, por la que se crea una Red de Vigilancia Epidemiológica y de Control de las Enfermedades Transmisibles en la Comunidad. Diario Oficial de la Comunidad Europea N° L 268 1998; 1-7.
- Epidemiology and Prevention of Vaccine - Preventable Diseases, 6ª ed. ("The Pink Book"): <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/default.htm>
- European Public Health Information Network-Health Surveillance System Communicable Diseases: <http://www.hsscd.euphin.org>
- Fox JP. Herd immunity and measles: *Rev Infect Dis.* 1983; 5: 463-6.
- Gil de Miguel A., Jiménez R. Epidemiología de las Enfermedades vacunables en Europa. En Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. En Salleras L. 2ª edición. Barcelona: Masson. 2003; 825-834.
- Godoy P. Vacunas: entre las novedades tecnológicas y la política sanitaria. *Gaceta Sanitaria* 2001; 15: 373-379.
- Halloran ME: Concepts of infectious disease epidemiology. En Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology* (2ª ed). Boston: Lippincott-Raven; 1998.
- Plotkin S. La revolución de la vacunología al comienzo del siglo XXI. Conferencia inaugural del primer congreso de la Asociación Española de Vacunología. 2001. Libro Actas 9-20.
- Poland GA, Murray D, Bonilla-Guerrero R. Science, medicine, and the future. New vaccine development. *Br Med J* 2002; 324: 1315-1319.
- WHO Computerized Information System for Infectious Diseases: <http://www.cisid.who.dk>

### 3.c. Clasificación de las vacunas

ALFREDO BLANCO QUIRÓS

3

PRINCIPIOS BÁSICOS

Las vacunas se denominan y clasifican siguiendo múltiples criterios. Es llamativo que la primitiva concepción de *Jenner* de conseguir las vacunas a partir de patógenos de animales (vacas), no prosperó. Prácticamente todas las vacunas modernas se basan en microorganismos patógenos para el hombre, siguiendo la posterior idea de *Pasteur*. Lo más habitual es dividir las vacunas en víricas y bacterianas y a continuación en vacunas con microorganismos atenuados o con microorganismos muertos o inactivados, y en este supuesto se puede incluir la célula completa o sólo alguna fracción (tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de las vacunas**

Vacunas víricas	Atenuadas	Inactivadas
<b>Virus enteros</b>	Polio oral Varicela Sarampión Rubéola Parotiditis Fiebre amarilla	Polio parenteral Gripe Hepatitis A Rabia Encefalitis japonesa
<b>Subunidades</b>		Gripe Hepatitis B
Vacunas bacterianas	Atenuadas	Inactivadas
<b>Células enteras</b>	BCG Fiebre tifoidea oral Cólera oral	Tos ferina Fiebre tifoidea parenteral Cólera parenteral
<b>Acelular</b>		Tos ferina acelular
<b>Toxoides</b>		Difteria Tétanos
<b>Polisacáridos</b>		Meningococo A,C,Y,W135 Neumococo 23 valente
<b>Conjugadas</b>		Meningococo C Neumococo 7 valente <i>Haemophilus influenzae</i> b

## Vacunas muertas o inactivadas

Se aplica esta denominación a las vacunas que contienen microorganismos muertos o productos derivados de ellos, sin capacidad patógena. Es una modalidad muy desarrollada, que incluye vacunas con microorganismos enteros, con toxinas modificadas o con partículas moleculares. Producen una respuesta inmunitaria menos intensa y duradera que las vacunas con microorganismos vivos, por lo que suelen precisar la incorporación de algún adyuvante y la administración de varias dosis en primovacunación y alguna dosis de recuerdo (“booster”). Su principal ventaja es la seguridad, careciendo del riesgo de contagio a convivientes, o de la posibilidad de circulación.

Algunas vacunas preparadas con toxinas inactivadas, como la del tétanos o la difteria, son muy clásicas, pero siguen siendo sumamente eficaces y baratas. Los componentes capsulares de los microorganismos son muy interesantes en vacunología porque son los primeros componentes contra los que se produce la reacción inmunitaria. El principal inconveniente es su pobre capacidad antigénica por ser de naturaleza hidrocarbonada.

## Vacunas de microorganismos vivos

Las vacunas atenuadas son las compuestas por microorganismos vivos que han sido mutados hasta conseguir que pierdan su virulencia pero conservando la inmunogenicidad. La vacuna de *Jenner* contra la viruela fue la única que estaba compuesta con microorganismos naturales, no modificados. Los patógenos incluidos en las vacunas modernas están, de una u otra forma, alterados.

Los primeros investigadores hacían las modificaciones de forma empírica, actualmente se sabe que ocurren selecciones genéticas que eliminan la patogenicidad de los microorganismos, pero conservando su antigenicidad. Al implicarse los genes, estas características se mantienen durante la multiplicación del microorganismo y su posible circulación.

Desgraciadamente es un proceso, que además de empírico, está poco controlado y siempre es posible la reversión del proceso selectivo. Se conocen cepas de virus de polio vacunal que consiguieron recobrar su patogenicidad y provocar epidemias.



Los organismos atenuados contenidos en estas vacunas conservan su patogenicidad, aunque sea en variable cuantía, lo que contraindica su administración a personas con deficiencias inmunitarias. Los avances de la genética están permitiendo un mejor control de las mutaciones víricas o bacterianas y con ello la disponibilidad de vacunas más seguras.

Las vacunas atenuadas, al contener organismos que continúan multiplicándose, poseen una alta inmunogenicidad. Por ello, no suelen precisar adyuvantes y mantienen una persistente inmunidad. Generalmente una dosis es suficiente y cuando se repiten es para disminuir la probabilidad de fallo vacunal, no para reactivar la respuesta inmunitaria.

Las principales características y diferencias con las vacunas de microorganismos muertos se recogen en la tabla 2.

**Tabla 2. Características de las vacunas atenuadas e inactivadas**

	Atenuadas	Inactivadas
Número de dosis	Una/pocas	Varias
Necesidad de dosis recuerdo	Menor	Mayor
Reactogenicidad	Mayor	Menor
Se replica en el organismo	Sí	No
Riesgo de enfermedad	Sí	No
Riesgo de transmisión	Sí	No
Posibilidad de reversión	Sí	No
Respuesta de Inmunidad humoral	Sí	Sí
Respuesta de Inmunidad celular	Sí	Escasa

### Vacunas sistemáticas

Son las que se administran a toda la población, incluyéndolas en el calendario vacunal. Con esta práctica, además de la protección individual, frecuentemente se proporciona la llamada “inmunidad de grupo” (ver capítulo 3f) porque se disminuye la circulación del agente patógeno y las personas no protegidas tienen menos riesgo de infectarse. Entre las vacunas habituales, la antitetánica es una excepción puesto que solo ofrece protección individual. Las vacunas que se administran sistemáti-

camente a toda la población varían según el momento y el país, aunque algunas se repiten prácticamente en todos los calendarios (tabla 3).

**Tabla 3. Vacunas administradas en España (2004)**

Sistemáticas	No sistemáticas
Hepatitis B	Varicela*
Difteria	Neumococo 7-v*
Tétanos	BCG**
Tos ferina	Hepatitis A**
Poliomielitis inactivada	Gripe
Haemophilus influenzae b	Fiebre tifoidea
Meningococo C	Meningococo A,C,Y,W135
Sarampión	Cólera
Rubéola	Rabia
Parotiditis	Fiebre amarilla
	Encefalitis japonesa

\* Recomendadas como sistemáticas por el Comité Asesor de Vacunas (AEP)

\*\* En el calendario de algunas Comunidades Autónomas

Las vacunas no sistemáticas se administran como prescripción individual ante una situación de riesgo particular o ambiental, la realización de un viaje o el control de un brote epidémico.

La amplia cobertura conseguida con las vacunas sistemáticas ha causado un llamativo descenso en la morbilidad y mortalidad de infecciones que todavía hace pocos años tenían graves consecuencias. Situaciones como las recogidas en Estados Unidos han sido vividas en cualquier país desarrollado.

## PRIMOVACUNACIÓN Y VACUNACIÓN SECUNDARIA

Se llama primovacunación cuando una vacuna se administra por primera vez. En estos casos la respuesta inmunitaria siempre es limitada, máxime cuando es un lactante pequeño y por ello inmaduro. Al reiterarse las inmunizaciones la respuesta se va haciendo más rápida e intensa y los anticuerpos muestran mayor afinidad. Como ejemplo se recuerda que poner gammaglobulina antitetánica a una persona correctamente vacunada es innecesario y posible motivo de reacciones secundarias. Con ciertas vacunas y cuando no hay reactivación natural, es aconsejable administrar dosis de recuerdo (“booster”) para reactivar los linfocitos.

tos memoria específicos. En la tabla 4 se indican las diferencias entre la vacunación primaria y la secundaria.

Las vacunas con microorganismos vivos plantean una situación distinta, porque persisten y se reproducen y proporcionan una inmunización mantenida que pasa progresivamente de ser primaria a secundaria.

**Tabla 4. Diferencias entre la vacunación primaria y secundaria**

Características inmunitaria	Respuesta primaria	Respuesta secundaria
Intervalo tras inmunización	Se retrasa 5-10 días	Ocurre entre el 1 <sup>er</sup> y 3 <sup>er</sup> día
Intensidad de la respuesta	Menor	Mayor
Isotipo de anticuerpo	IgM > IgG	IgG (en algunos casos IgA o IgE)
Afinidad de los anticuerpos	Variable pero menor	Mayor y aumentando
Tipo de inmunógeno	Cualquiera	Sólo proteínas
Necesidades antigénicas	Altas dosis de antígeno y coadyuvante necesario	Dosis bajas de antígeno y coadyuvante no imprescindible

## Vacunas conjugadas

Los antígenos polisacáridos provocan una escasa respuesta inmunitaria, sin embargo tienen mucho interés vacunal por ser componentes de la cápsula de muchas bacterias y por ello, el componente con el que primero entra en contacto el sistema inmunológico en caso de infección. Esta respuesta es prácticamente inexistente en niños menores de 2 años.

Cuando los polisacáridos son unidos a proteínas se comportan como antígenos proteicos. La respuesta sigue siendo específica, pero además es timo-dependiente y suscita memoria inmunológica.

Las proteínas conjugadas (“carrier”) deben ser elegidas de forma cuidadosa. Deben ser inocuas y no interferir con otras vacunaciones o respuestas naturales. La amplia y reciente experiencia ha puesto de manifiesto que los *carrier* tienen una influencia inmunológica importante y aún insuficientemente conocida, quizás motivo de fallos vacunales y de resultados más pobres de lo esperado. Son cuestiones a tener en cuenta en el desarrollo de nuevas vacunas conjugadas, por ejemplo contra estreptococos del grupo B, estafilococos o meningococos B.

## Vacunas combinadas

Son dos o más vacunas unidas físicamente y que se administran en el mismo momento y en el mismo sitio anatómico. Tienen la ventaja de disminuir el número de inyecciones lo que favorece el correcto cumplimiento del calendario, simplifica la administración y abarata costes indirectos.

El principal inconveniente de estas vacunas es la dificultad para disponer de información sobre su seguridad, eficacia y efectividad, debido a la cantidad de posibles combinaciones entre sus componentes y a que una vacuna combinada no se puede entender como la simple suma de sus componentes. En la práctica se utiliza la experiencia previa con vacunas parecidas lo que puede ser suficiente para asegurar una su seguridad, eficacia y efectividad.

Existen cinco grupos generales de vacunas combinadas:

1. Las vacunas combinadas comunes, ya clásicas:
  - Difteria, tétanos y/o tos ferina entera o acelular.
  - Polio I, II y III.
  - Triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis).
  - Meningococo A, C, W135 e Y.
  - Distintos serotipos de neumococo (de 7 hasta 23 valente).
2. Las vacunas que asocian DTP con vacuna inactivada frente a poliomielitis (VPi), *Haemophilus influenzae* b y/o hepatitis B: Las hay tetra-, penta- y hexa-valentes.
3. Vacunas contra virus de hepatitis B y de hepatitis A.
4. Vacuna combinada de sarampión, rubéola, parotiditis (triple vírica) que asocia varicela y podría denominarse en el futuro vacuna tetra-vírica.
5. Vacunas que incluyen la vacuna contra *Neisseria meningitidis* C, *Haemophilus influenzae* b y/o la neumocócica conjugada. Se trata de un preparado aún en desarrollo.

## Vacunas obtenidas mediante tecnologías especiales

El uso de nuevas tecnologías inmunitarias y especialmente genéticas está permitiendo la producción de nuevas vacunas, muy diferentes

de las clásicas. Algunas han supuesto un gran avance, pero en otros casos surgieron problemas y limitaciones, por ejemplo un excesivo coste económico.

### VACUNAS ANTI-IDIOTIPO

Los anti-idiotipos son anticuerpos que reaccionan contra determinantes antigénicos situados en la porción variable de los propios anticuerpos. Lo hacen exactamente en el mismo lugar donde reacciona el antígeno, compiten con él, pero también producen consecuencias similares, así al reaccionar con un anticuerpo de membrana de un linfocito B activan la célula y le inducen a formar anticuerpos como lo haría el propio antígeno.

Una ventaja de los anticuerpos anti-idiotipos es que son proteínas y provocan memoria inmunitaria. Por ello se pensó aplicar esta tecnología a las vacunas contra polisacáridos. Otra indicación podría ser la preparación de vacunas contra moléculas que entrañan peligro, como las toxinas bacterianas. Sin embargo, la tecnología basada en los anticuerpos anti-idiotipo todavía no está suficientemente desarrollada y no proporciona los resultados esperados.

### VACUNAS GENÉTICAS

La tecnología genética se ha desarrollado mucho y ya existen diferentes modelos aplicados a la fabricación de vacunas para uso humano. Se están empleando vacunas preparadas con diferentes modalidades técnicas genéticas (por ejemplo vacunas recombinadas, las vacunas “re-sortadas” o reorganizadas o las vacunas en alimentos transgénicos) y su denominación frecuentemente compleja e inexacta debería ser considerada como provisional hasta hallar un nombre castellano adecuado.

Los capítulos 3d y 10a tratan específicamente el tema de las tecnologías de producción y la investigación y desarrollo de futuras vacunas.

## Bibliografía

Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunas Combinadas. En, Programa de Actualización de Vacunas. SCM, Madrid 2004; 3: 21-28.

- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunas conjugadas: presente y futuro. En, Programa de Actualización de Vacunas. SCM, Madrid 2004; 3: 29-36.
- Guerin N, Ajan N. Vaccinations. Encyclop Med Chir, Pédiatrie 1995; 4-002-B-50.
- González Hachero J, Pérez Quintero JA. Clasificación de las vacunas. En, J Aristegui. Vacunaciones en el niño. Ciclo Editorial. Bilbao 2004; 46-58.
- Orenstein WA y col. Immunization. En, Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. 4ª ed. Churchill Livingstone Nueva York 2000; 3207-3235.
- Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones. Centro de Estudios de Ciencias de la Salud. Madrid 2002.
- Taverne J, Bradley M. Immunity to protozoa and worms. En, Roitt, Brostoff y Male, Immunology 5ª ed. Mosby Londres 1998: 243-262.

### 3.d. Desarrollo de las vacunas

FERNANDO MARCOTEGUI RÍOS

3

PRINCIPIOS BÁSICOS

#### Situación actual y tendencias en investigación

El objetivo ideal de un programa de inmunización frente a una infección determinada es el de producir una respuesta protectora lo más parecida a la conseguida de forma natural al padecer la propia enfermedad, por ser en principio la más completa y eficaz. Por ello, todo el proceso científico-técnico implicado en la producción y desarrollo de las vacunas se orienta en esa dirección. Con este horizonte se han obtenido a lo largo de los años diversos tipos de estos preparados que pueden agruparse en tres grandes clases, como se describe a continuación y de forma resumida se presentan en las tablas 1, 2 y 3.

#### VACUNAS VIVAS ATENUADAS (REPLICANTES)

Estas vacunas, que pueden ser tanto víricas como bacterianas, son las ideales en teoría por dar lugar a una infección semejante a la obtenida naturalmente, en el sentido de que existe replicación del microorganismo infectante, pero con una nula o mínima expresión clínica (la vacuna mantiene un nivel adecuado de inmunogenicidad pero está muy atenuada su virulencia o patogenicidad). Confiere una inmunidad completa, tanto celular como humoral, similar a la de la infección natural. Los problemas planteados por estos preparados que han ido superándose con mayor o menor éxito, al ir perfeccionando los métodos de atenuación, han sido básicamente la posibilidad de que el material pueda ir recuperando su estado de virulencia original, en cuyo caso resultarían peligrosos, y un perfil de tolerancia en ocasiones poco satisfactorio. Al tratarse de gérmenes enteros, con estructuras antigénicas complejas, representan un riesgo notable de producir efectos adversos no deseables. Sin entrar en el detalle, por escapar a los límites del capítulo, se refieren a continuación los principales sistemas utilizados para la atenuación de la actividad patogénica:

**Tabla 1. Tecnologías clásicas y modernas de producción de vacunas inactivadas**

TECNOLOGÍA CLÁSICA		VACUNA INACTIVADA
Inactivación de microorganismos enteros (por calor, formaldehído, -propiolactona o timerosal)	Bacterias	Fiebre tifoidea, cólera, poliomielitis
	Virus	Gripe, Rabia
Inactivación de antígenos secretados (toxinas) por calor y formaldehído		Difteria, tétanos, toxina pertusica
Obtención de fracciones inmunizantes naturales	Víricas	- Ag HBs (hepatitis B plasmática) - Subunidades virales (gripe)
	Bacterianas	- Polisacáridos capsulares simples: neumococo, meningococo A-C, <i>H. influenzae</i> b - Fracciones antigénicas de bacterias (tos ferina)
TECNOLOGÍA MODERNA		VACUNA INACTIVADA
Conjugación de polisacáridos capsulares con proteínas		<i>H. influenzae</i> b, neumococo 7valente, meningococo C
Obtención de antígenos inmunizantes (síntesis química)	Vacunas peptídicas	Malaria
	Recombinación genética	Hepatitis B, cólera (toxina B), toxina pertusis, Enf. Lyme
Expresión de proteínas inmunizantes en plantas (vacunas comestibles)		Hepatitis B, <i>E. coli</i> enterotoxigénico, toxina colérica

Fuente: Salleras L. Tecnologías de producción de vacunas II: vacunas inactivadas. *Vacunas Inves Pract* 2002; 2: 78-84.

**Tabla 2. Tecnologías clásicas y modernas de producción de vacunas vivas atenuadas**

TECNOLOGÍA CLÁSICA		VACUNA VIVA
Virus patógenos en animales que no lo son para el hombre		Viruela, rotavirus
Crecimientos sucesivos y escalonados	En medios de cultivo (bacterias)	BCG
	En cultivos celulares (virus)	Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela
TECNOLOGÍA MODERNA		VACUNA VIVA
Obtención de variedades cold adapted		Gripe
Virus reasortados		Rotavirus, gripe
Atenuación molecular		Tuberculosis, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>

Fuente: Salleras L. Tecnologías de producción de vacunas I: vacunas inactivadas. *Vacunas Inves Pract* 2002; 1: 29-33.



**Tabla 3. Tecnologías de producción de vacunas génicas**

TECNOLOGÍA MODERNA	VACUNA GÉNICA
Vectores vivos atenuados de genes virales o bacterianos	Hepatitis B, gripe, herpes simple, polio, VIH, tuberculosis, <i>E. coli</i> enteropatógeno
Vacunas de ADN (plásmidos)	Malaria, SIDA, gripe, hepatitis B, herpes simple

Fuente: Salleras L. Tecnologías de producción de vacunas III: vacunas génicas. Vacunas Inves Pract 2002; 4:145-149

1. **Utilización de microorganismos que son patógenos en animales pero no en el hombre y que mantienen una inmunidad cruzada entre ambos.** Caso de la vacuna antivariólica y más modernamente (en investigación) la de antirotavirus.
2. **Cultivo en pases sucesivos**, de bacterias (medios de crecimiento) o virus (cultivos celulares). Como ejemplos clásicos se señalan las vacunas BCG y triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis).
3. **Obtención de mutantes avirulentos por modificación molecular** utilizando métodos químicos (vacuna antitifoidea oral) o de recombinación genética (en investigación frente a poliomielitis, gripe, herpes simple y cólera).
4. **Obtención de mutantes termosensibles o adaptados al frío**, de mucho menor virulencia. Ha sido ensayada una vacuna de este tipo frente a la gripe.

#### VACUNAS INACTIVADAS (NO REPLICANTES)

Se fueron desarrollando buscando prioritariamente la seguridad para el receptor de los productos biológicos usados en su preparación. No hay que olvidar que los programas inmunitarios van destinados primordialmente a la población infantil, en la que el concepto de seguridad o atoxicidad es prioritario y debe ser de una garantía total. En este sentido estas vacunas son ventajosas con respecto a las anteriores, por tratarse, por un lado, de materiales no replicantes que no pueden recuperar su virulencia primitiva y, más modernamente, por otro, al formularse como fracciones o subunidades de los gérmenes, mucho más puras y por ello mejor toleradas. Ahora bien, presentan algunos inconvenientes, como son el de su carácter no replicante o de falta de multiplicación en el huésped, lo que genera una respuesta inmune menos completa (esen-

cialmente humoral), y el que para asegurar una buena protección inmunitaria, sobre todo de larga duración, requieren mayor cantidad o masa de antígeno a inyectar en cada administración y aplicación de dosis repetidas en el tiempo, todo ello con objeto de mantener un nivel eficaz permanente de anticuerpos.

Se describen a continuación los principales tipos inactivados disponibles o en fase experimental:

1. **Vacunas de microorganismos enteros inactivados** por métodos físicos (calor) o químicos (fenol, formol, betapropiolactona, etc.). Incluyen las primeras vacunas bacterianas utilizadas desde los descubrimientos de *Pasteur* (cólera, fiebre tifoidea, peste, tos ferina, etc.), así como otras posteriores de tipo vírico (poliomielitis, gripe, rabia, etc.).
2. **Utilización de toxoides**, tras la inactivación con calor y formaldehído de las toxinas correspondientes. Tal es el caso de los toxoides tetánico, diftérico y pertúsico. La inactivación lleva implícito a veces algún riesgo de alteración de determinantes antigénicos (reducción de inmunogenicidad) y de recuperación parcial de la toxicidad, por reversión del toxoide a la forma de toxina.
3. **Vacunas de subunidades o fracciones inmunizantes**, procedentes de virus (vacuna plasmática de la hepatitis B, antigripal) y de bacterias, como la vacuna acelular de tos ferina y las de polisacáridos capsulares de *Haemophilus*, meningococos y neumococos. Estas últimas, por técnicas de genética recombinante, se utilizan hoy en conjugación con ciertas proteínas transportadoras.
4. **Vacunas de síntesis química**, obteniendo por diversos procedimientos, entre los que se encuentra la tecnología recombinante, proteínas específicas inmunogénicas para enfermedades infecciosas como hepatitis B, malaria o SIDA. La vacuna antihepatitis B recombinante ha sustituido prácticamente en su totalidad a la de origen plasmático. Las otras dos se encuentran todavía en fase experimental.

Con objeto de mejorar la capacidad inmunogénica de este grupo de vacunas no replicantes, muchas de ellas suelen asociarse a sustancias adyuvantes (sales de aluminio u otras de las descritas precedentemente).

## VACUNAS GÉNICAS

Además de las relacionadas con técnicas de recombinación genética y referidas antes, que quizás podrían clasificarse en este grupo, se denominan aquí vacunas génicas propiamente a las que contienen y por tanto administran al huésped receptor, no directamente el agente inmunizante requerido, sino el gen o genes que codifican su formación. Se distinguen dos grandes grupos:

1. **Vacunas basadas en vectores vivos.** Utilizan como vehículo virus o bacterias atenuados a los que se ha insertado, por recombinación genética, el gen o genes correspondientes. Potencialmente son ideales ya que producen la misma respuesta inmune que la de los vectores de procedencia, en magnitud y duración, pero sin asociar su riesgo de patogenicidad. Se encuentran en fase totalmente experimental. Como vectores se han utilizado virus (de la viruela vacuna, poxvirus de aves, adenovirus) y bacterias (BCG). Podría incluirse en este grupo también la inmunización obtenida al utilizar como portadores de los genes inmunogénicos, plantas transgénicas comestibles que los integran de forma estable en su propio genoma y se transmiten por tanto a las siguientes generaciones. En este sentido se está experimentando con inmunógenos de *Escherichia coli* enterotóxico, cólera, hepatitis B, citomegalovirus, etc., incorporados a plantas de tabaco, patatas, tomate, maíz, etc.
2. **Inyecciones de ADN desnudo.** Se trata de plásmidos de ADN bacterianos que llevan insertados los genes codificadores del agente inmunógeno que interesa y que posteriormente se inyectan al huésped por vía intramuscular. El plásmido es captado por las células vecinas del receptor, que sintetizan después las proteínas generadoras de la respuesta inmune que se pretende. Potencialmente serían muy interesantes para proteger frente a las infecciones intracelulares de crecimiento lento (tuberculosis, paludismo, sida), que constituye el principal reto de la inmunología en este campo de la prevención. Actualmente se investiga sobre ello (además de para herpes simple y hepatitis B), ciertamente con resultados en general poco esperanzadores.

El problema último de las vacunas génicas no es otro que el que se deriva de los riesgos relacionados con esta tecnología de manipulación

genética, sometida a debate permanente entre la comunidad científica, con un gran componente de naturaleza ética.

## Perspectivas de futuro

### INMUNIZACIÓN ORAL. FUNDAMENTOS

Desde que hace no muchos años se descubrió la existencia en las mucosas (punto de entrada de un gran número de patógenos y de sus antígenos) de un sistema común de inmunidad (conocido con el acrónimo inglés MALT, equivalente a tejido linfoide asociado a mucosas), en el que radica un importante papel inmunoprotector gobernado por la formación de anticuerpos IgA en tales mucosas, se propone con buena lógica introducir o administrar el inmunógeno correspondiente por estas vías, induciendo no sólo una respuesta inicial en la puerta de entrada o a distancia en otras mucosas (inmunidad local), sino también posteriormente a nivel general (inmunidad sistémica).

Esta forma de proceder presenta dos ventajas considerables. En primer lugar, proporciona una protección inmunológica más eficaz por completa (local y general) y en segundo, representa una forma de administración más fácil y segura e incluso económica, al tener menores exigencias de fabricación que las parenterales, lo que supone un gran valor añadido para su aplicación en países del tercer mundo o en desarrollo.

Su principal escollo y punto clave, dada la naturaleza proteica de la mayoría de los inmunógenos, reside en el diseño apropiado de sistemas de liberación del antígeno que garanticen el contacto idóneo de los mismos, en calidad y cantidad, con la mucosa afectada. En el siguiente apartado se refieren los principales sistemas investigados o en experimentación, algunos de los cuales ya han sido comentados en la sección anterior de los tipos de vacunas.

### SISTEMAS ESPECÍFICOS DE LIBERACIÓN LOCAL DE ANTÍGENOS

Al igual que en apartados precedentes se pueden mencionar dos grandes tipos de sistemas:

- **Sistemas vivos o replicantes.** Al poder proliferar en el huésped producen una mayor cantidad y calidad de inmunógeno, lo que les confiere mayor eficacia y resulta más imprescindible, si cabe, por esta

vía local de aplicación. Se mencionan los siguientes, ya descritos al comentar las vacunas génicas:

- Vacunas de mutantes avirulentos de *Salmonella typhi*, obtenidos por mutagénesis química y sobre todo por técnicas de ADN recombinante.
- Vectores vivos de bacterias o virus con los genes que expresan los antígenos deseados.
- **Sistemas no replicantes.** Tienen la ventaja fundamental (esencial en la población infantil) de la mayor seguridad. No hay que olvidar que la diseminación de infecciones es siempre un riesgo potencial de las vacunas vivas, sobre todo en situaciones de inmunodepresión, cada vez más frecuentes por la agresividad en aumento de la atención sanitaria. De forma resumida se destacan los más importantes:
  - Uso como vector de la toxina inactivada del cólera. Por su gran afinidad por la mucosa intestinal sirve de vehículo a otros antígenos. Se ha ensayado con éxito frente a *E. coli* enterotóxico.
  - Nanopartículas esféricas biodegradables que contiene atrapados los antígenos a utilizar en su interior y son liberados lenta y progresivamente. Las esferas se adsorben bien sobre la mucosa y se degradan poco a poco (acción sostenida en el tiempo).
  - Utilización de liposomas con el mismo fundamento anterior. Se están desarrollando para el empleo en diversas mucosas (oral, nasal, rectal). Existen problemas por resolver de estabilidad físico-química de los liposomas en el medio local.
  - Aplicación de complejos inmunoestimulantes en forma de matriz que incorporan en una emulsión oleosa (de saponinas, colesterol, escualenos, etc.) el material proteico inmunoestimulante. La idea es la misma de los sistemas anteriores, es decir, adsorción intestinal del dispositivo y liberación sostenida del inmunógeno. En experimentación por vías oral, nasal y vaginal.

Finalmente, y como última tendencia, parece oportuno comentar el empleo en estas técnicas de virus inactivados genéticamente que, con seguridad total, son incapaces de infectar. En esta línea se han logrado ya algunos buenos resultados en el caso particular del virus Herpes simple tipo 1, administrado por vías oral, nasal y vaginal.

## **Bibliografía**

- Comité asesor de vacunas, Sociedad Española de Pediatría, Manual de vacunas en Pediatría, 2ª Ed., Madrid, 20.
- Nugent J, Li Wan Po A, Scott EM. Design and delivery of non-parenteral vaccines, *J Clin Pharmacy Therapeutics* 23, 257-285, 1998.
- O'Hagan DT. Oral delivery of vaccines. Formulation and clinical pharmacokinetic considerations, *Clinical Pharmacokinetics* 22, 1-10, 1992.
- Salleras L. Tecnología de producción de vacunas. En *Vacunaciones preventivas*, L Salleras, 2ª Ed., Editorial Masson, Barcelona, 2003.

### 3.e. Intervalos de administración de vacunas

MARÍA GARCÉS SÁNCHEZ

3

PRINCIPIOS BÁSICOS

#### Introducción

Los calendarios de vacunación sistemática se elaboran con la intención de proteger al niño lo antes posible, sobre todo durante los dos primeros años de vida, periodo en el que su inmunidad está menos desarrollada y tiene mayor riesgo de infección. El inicio de la inmunización activa mediante la vacunación debe ser precoz para evitar así el resurgimiento de enfermedades prevenibles.

Gracias al desarrollo experimentado en el mundo de las vacunas en los últimos años, los actuales calendarios vacunales son cada vez más completos, conteniendo mayor número de antígenos. La limitación anatómica para la administración de las dosis establecidas hace necesario rentabilizar al máximo las visitas para inmunizar a los pacientes con el mayor número posible de antígenos, evitando así oportunidades de vacunación perdidas. Pero no hay que olvidar que tan necesario como vacunar es asegurarnos que la dosis administrada es una dosis válida. Para evitar que se administren dosis incorrectas que conlleven estados de vacunación insuficiente (tanto el exceso o el defecto de dosis, como la demora o el adelanto en la administración, pueden producir una respuesta inadecuada) (tabla 1), es necesario conocer los tres factores que pueden influir en la adecuada respuesta inmunitaria: la edad de inicio de

**Tabla 1. Factores que determinan la validez de una dosis de vacuna y tipos de error cometidos**

Factor	Tipo de error
Edad de vacunación	Dosis administrada antes de la edad mínima recomendada
Intervalo mínimo de administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis administrada sin el mínimo intervalo recomendado a la dosis previa</li> <li>- Dosis de vacuna de virus vivos administrada demasiado cerca de una dosis previa de vacuna de virus vivos</li> </ul>
Número de dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis administrada innecesariamente</li> <li>- Número de dosis insuficiente</li> </ul>

la vacunación, el número de dosis recomendadas y los intervalos mínimos de administración.

Estos tres factores se estiman a través de los datos de diferentes estudios previos a la comercialización del producto y por los resultados obtenidos tras la experiencia clínica, una vez se ha aplicado sobre la población general.

## **Edad de vacunación**

La edad recomendada para iniciar la vacunación frente a una determinada enfermedad se establece determinando la edad específica:

- a partir de la cual haya riesgo de contraer la enfermedad.
- a partir de la cual se produzca la respuesta inmune vacunal y cuál sea la duración de la inmunogenicidad.
- en la que haya desaparecido la potencial interferencia de la respuesta inmune por la transferencia pasiva de anticuerpos maternos.
- en la que el riesgo de complicaciones vacunales asociadas sea menor.

En general, una vacuna se le recomienda al grupo de riesgo para una determinada enfermedad prevenible a la edad a partir de la cual puede tener respuesta inmunológica.

## **Intervalos de administración entre vacunas**

### **ENTRE LAS DIFERENTES DOSIS DE UNA MISMA VACUNA**

Aunque existen algunas vacunas que precisan una única dosis en la primovacunación (por ejemplo, la vacuna triple vírica), la mayoría necesitan la administración de más dosis en la serie primaria para inducir una adecuada inmunidad protectora (por ejemplo, vacuna frente a la hepatitis B). Es en estos casos cuando deben observarse los intervalos de tiempo recomendados entre las diferentes dosis, ya que, utilizados en estudios experimentales previos, han demostrado su eficacia y asegurado la correcta respuesta inmunológica. Del mismo modo hay que respetar los intervalos aconsejados para la revacunación en aquellos preparados que necesiten dosis de recuerdo para mantener la inmunidad a largo plazo. En la tabla 2 se muestran los intervalos mínimos recomendados entre las



**Tabla 2. Diagrama de identificación de dosis incorrectas aplicado al calendario vacunal de la AEP año 2004 y vacunas no incluidas en el calendario**

Tipo de vacuna						
<b>DTPa</b> (Toxoide Difterico y Tetánico y pertusis acelular)	Intervalo mínimo	4 semanas	4 semanas	6 meses	6 meses	
	Intervalo recomendado	2 meses	2 meses	6-12 meses	3 años	
	<b>Número de Dosis</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	Edad mínima	6 semanas	10 semanas	14 semanas	1 año	4 años
	Edad recomendada	2 meses	4 meses	6 meses	15-18 meses	4-6 años
<b>HEP B</b> (Hepatitis B)	Intervalo mínimo	4 semanas	8 semanas (4 meses después de la 1ª dosis)			
	Intervalo recomendado	1-4 meses	2-17 meses			
	<b>Número de Dosis</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>		
	Edad mínima	Nacimiento	4 semanas	6 meses		
	Edad recomendada	Nacimiento - 2 meses	1-4 meses	6-18 meses		
<b>Hib</b> ( <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)	Intervalo mínimo	4 semanas	4 semanas	8 semanas		
	Intervalo recomendado	2 meses	2 meses	6-9 meses		
	<b>Número de Dosis</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	
	Edad mínima	6 semanas	10 semanas	14 semanas	1 año	
	Edad recomendada	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	
<b>POLIO oral o inactivada</b>	Intervalo mínimo	4 semanas	4 semanas	4 semanas		
	Intervalo recomendado	2 meses	2-14 meses	3-5 años		
	<b>Número de Dosis</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	
	Edad mínima	6 semanas	10 semanas	14 semanas	18 semanas	
	Edad recomendada	2 meses	4 meses	6-18 meses	4-6 años	
<b>TV</b> (Tripe vírica)	Intervalo mínimo	4 semanas				
	Intervalo recomendado	3-5 años				
	<b>Número de Dosis</b>	<b>1</b>	<b>2</b>			
	Edad mínima	12 meses	13 meses			
	Edad recomendada	12-15 meses	4-6 años			

**Tabla 2. (cont.)**

Tipo de vacuna					
VAR (Varicela)	Intervalo mínimo	4 semanas			
	Intervalo recomendado	4 semanas			
	Número de Dosis	1	2 <sup>1</sup>		
	Edad mínima	12 meses			
	Edad recomendada	12-18 meses			
Pnc-7 (Vacunas conjugada heptavalente frente a pnueumococo)	Intervalo mínimo	4 semanas	4 semanas	8 semanas	
	Intervalo recomendado	2 meses	2 meses	6 meses	
	Número de Dosis	1	2	3	4
	Edad mínima	6 semanas	10 semanas	14 semanas	1 año
	Edad recomendada	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
Hepatitis A	Intervalo mínimo	6 meses			
	Intervalo recomendado	6-18 meses			
	Número de Dosis	1	2		
	Edad mínima	2 años	30 meses		
	Edad recomendada	≥ 2 años	≥ 30 meses		
Gripe	Intervalo mínimo	4 semanas			
	Intervalo recomendado	1 mes			
	Número de Dosis	1	2 <sup>2</sup>		
	Edad mínima	6 meses			
	Edad recomendada	-			
PnP (Vacuna de polisacáridos frente neumococo)	Intervalo mínimo	5 años			
	Intervalo recomendado	5 años			
	Número de Dosis	1	2 <sup>3</sup>		
	Edad mínima	2 años	7 años		
	Edad recomendada	-			
MenC (Vacuna conjugada Frente a meningococo C)	Intervalo mínimo	4 semanas	4 semanas		
	Intervalo recomendado	2 meses	2 meses		
	Número de Dosis	1	2	3 <sup>4</sup>	
	Edad mínima	2 meses	3 meses	4 meses	
	Edad recomendada	2 meses	4 meses	6 meses <sup>5</sup>	

<sup>1</sup> Los niños de trece años o mayores deben recibir dos dosis separadas al menos 4 semanas.

<sup>2</sup> Para la primovacunación se recomiendan dos dosis de vacuna de la gripe inactivada entre los 6 meses y los 9 años de edad. Los niños entre 6 meses a 9 años que han recibido dosis previa y los mayores de 9 años requieren una sola dosis.

<sup>3</sup> Una segunda dosis está recomendada para pacientes con alto riesgo de enfermedad neumocócica.

<sup>4</sup> Dos o tres dosis en función del preparado comercial.

<sup>5</sup> A partir del año de edad y en adultos, una sola dosis es suficiente.

Modificado del algoritmo utilizado por el Massachusetts Information Immunization System, Departamento de Salud Pública de Massachusetts.

distintas dosis de una misma vacuna. Su administración en intervalos inferiores a los recomendados puede reducir la respuesta inmune, y por tanto la eficacia vacunal. Por este motivo las dosis administradas mucho antes del intervalo recomendado deben considerarse no válidas.

Respecto a la administración de vacunas en intervalos superiores a los aconsejados (ya sea por la interrupción de la serie primaria o por un intervalo mayor al propuesto para la administración de las dosis de recuerdo) no es necesario reiniciar la pauta completa de vacunación. Los intervalos superiores a los recomendados entre dos dosis no disminuyen la respuesta inmunológica. Por tanto, sólo es necesario completar la serie primaria o la de recuerdo con las dosis pendientes para considerar al paciente correctamente vacunado. Únicamente en el caso de la vacunación oral contra la fiebre tifoidea (vacuna atenuada Ty21a), cuando han transcurrido más de tres semanas desde la última dosis en la primovacunación, es recomendable reiniciar la serie completa.

### ENTRE LAS DOSIS DE DIFERENTES VACUNAS

Los intervalos de administración mínimos, en estos casos, dependen del tipo de antígeno que contenga la vacuna que se vaya a administrar (tabla 3).

Las *vacunas de antígenos inactivados* pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo de dosis entre ellas ya que, generalmente, no suelen interferir en la respuesta inmune. Del mismo

**Tabla 3. Intervalos de administración recomendados entre vacunas de antígenos vivos y atenuados**

Tipo de vacuna	Intervalo recomendado
<b>Dos o más vacunas de antígenos inactivados</b>	Ninguno, pueden administrarse simultáneamente o por separado sin respetar ningún intervalo entre las dosis
<b>Vacuna de antígenos inactivados y vacuna de antígenos vivos</b>	Ninguno, pueden administrarse simultáneamente o por separado sin respetar ningún intervalo entre las dosis
<b>Dos o más vacunas de antígenos vivos</b>	Intervalo mínimo de 4 semanas, si no se administran simultáneamente <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Las vacunas de antígenos vivos de administración oral pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo con las de antígenos inactivados o vivos de administración parenteral.

modo, no es necesario establecer intervalo alguno entre las vacunas de antígenos inactivados y las de antígenos vivos atenuados.

Las *vacunas de antígenos vivos atenuados* pueden administrarse simultáneamente sin que se hayan observado interferencias. Sin embargo, si se administran en momentos diferentes con un intervalo menor a 28 días, existe evidencia de que la respuesta inmune pueda verse disminuida. Para minimizar esta posibilidad de interferencia, se aconseja espaciarlas al menos 4 semanas. Esta regla no se observa para las vacunas de antígenos vivos administradas de forma oral, de modo que la vacuna antipoliomielítica oral puede ser administrada sin intervalo alguno de tiempo con la triple vírica y con la antitifoidea oral.

### **Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales**

Puede suceder que nos encontremos con que un determinado producto comercial no se encuentra disponible para completar las dosis que necesitamos en un determinado intervalo de tiempo. Para asegurar entonces intervalos correctos y evitar oportunidades de vacunación perdidas será necesario utilizar preparados comerciales diferentes.

En general, las vacunas monovalentes y combinadas para la misma enfermedad y con antígenos similares, procedentes de un mismo fabricante, se consideran intercambiables, existiendo estudios que avalan una seguridad y eficacia equivalente. Existen menos datos sobre la posibilidad de intercambiar vacunas fabricadas por diferentes laboratorios. Para valorar esta cuestión se han realizado estudios de correlación serológica de la inmunidad para diferentes enfermedades utilizando en la vacunación dosis combinadas de diferentes fabricantes. En la mayoría de los casos la respuesta inmune encontrada es comparable a la obtenida al administrar un mismo preparado vacunal. Por ello, se considera que cualquiera de las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b aprobadas son intercambiables para la inmunización primaria y para la dosis de refuerzo. También pueden usarse de forma intercambiable los toxoides diftérico y tetánico, las vacunas frente a la hepatitis A y B y frente a la rabia, y las vivas e inactivadas antipoliomielíticas.

La posibilidad de intercambio de distintos preparados es difícil de valorar en enfermedades en las que no exista correlación serológica de

inmunidad, como sucede en el caso de la tos ferina. Por ello se aconseja utilizar el mismo preparado comercial de vacuna acelular al menos en las tres primeras dosis de la serie primaria hasta que se disponga de datos que demuestren la posibilidad de intercambio.

En términos generales, cuando sea posible, lo aconsejable es utilizar el mismo preparado comercial para completar la serie primaria de vacunación. Y cuando esto no sea posible, se considerará adecuado utilizar vacunas similares aprobadas y producidas por otros fabricantes o producidas en diferentes países por el mismo fabricante del primer compuesto, para continuar o completar la serie.

## Bibliografía

- ACIP releases new recommendations on immunization. *Am Fam Physician* 1994; 49:1975-1978.
- Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-2):1-35.
- Atkinson WL, Pickering LK, Watson JC, Peter G. General Immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Saunder, 2004: 91-122.
- Batalla J, Vidal J, Bayas MJ. Pautas de administración de vacunas. In: Salleras L, editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones*. Barcelona: Masson, S.A., 2003: 703-720.
- Butte AJ, Shaw JS, Bernstein H. Strict interpretation of vaccination guidelines with computerized algorithms and improper timing of administered doses. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6): 561-565.
- Choo S, Finn A. Pediatric combination vaccines. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11(1): 14-20.
- Comité Asesor de Vacunas (AEP). Intervalos de administración entre vacunas y entre vacunas y otros productos inmunobiológicos. Intercambio de vacunas. In: Comité Asesor de Vacunas (AEP), editor. *Manual de vacunas en pediatría*. Grafila SL, 2001: 75-78.

- Cotter JJ, Bramble JD, Bovbjerg VE, Pugh CB, McClish DK, Tipton G et al. Timeliness of immunizations of children in a Medicaid primary care case management managed care program. *J Natl Med Assoc* 2002; 94(9): 833-840.
- Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(11 Suppl):S10-S18.
- Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(11 Suppl): S23-S29.
- From the Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule—United States, 1997. *JAMA* 1997; 277(5): 371-372.
- Greenberg DP, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42: 93-99.
- Luman ET, McCauley MM, Stokley S, Chu SY, Pickering LK. Timeliness of childhood immunizations. *Pediatrics* 2002; 110(5):935-939.
- Miller JL. Report examines use of combination childhood vaccines. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(12): 1179.
- Recommended childhood immunization schedule—United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(1): 8-12.
- Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):193-198
- Steiner RP, Hughes JA, Richardson TL, Looney SW, Clover RD, Rowe MG. Minimum time interval adjustment for 4-3-1 immunization rates among two-year-old children. *Am J Prev Med* 1999; 16(3): 189-194.
- Stokley S, Maurice E, Smith PJ, Klevens RM. Evaluation of invalid vaccine doses. *Am J Prev Med* 2004; 26(1): 34-40.
- Thomas A, Xu D, Wooten K, Morrow B, Redd S. Timing and effectiveness of requirements for a second dose of measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(3): 266-270.
- Vivier PM, Alario AJ, Simon P, Flanagan P, O'Haire C, Peter G. Immunization status of children enrolled in a hospital-based medicaid managed care practice: the importance of the timing of vaccine administration. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 783-788.

### 3.f. Inmunidad colectiva o inmunidad de grupo

M<sup>a</sup> PILAR ARRAZOLA MARTÍNEZ Y  
JOSÉ RAMÓN DE JUANES PARDO

3

PRINCIPIOS BÁSICOS

#### Introducción

Las vacunas son administradas a las personas para protegerlas de la enfermedad, pero también protegen a las comunidades. La extensión de la perspectiva, del individuo vacunado a la comunidad a la que pertenece, es el fundamento de la Salud Pública. En los últimos tiempos, este tema, con referencia al concepto de *inmunidad colectiva*, ha sido ampliamente debatido. Gran parte de esta discusión se ha centrado en su interpretación y su implicación sobre el nivel umbral de inmunidad que debería alcanzarse para permitir la eliminación de una infección en una población.

El cambio en la perspectiva del individuo a la comunidad tiene muchas consecuencias operacionales en el diseño de programas de inmunización efectivos y eficientes dirigidos al control, eliminación y erradicación de las enfermedades infecciosas inmunoprevenibles: pautas, dosis de refuerzo, contraindicaciones, aplicaciones y exenciones legales, tipo de programas (sistemático, grupos diana, campañas vacunales), coberturas, monitorización y evaluación (incluida la evaluación económica - estudios coste-efectividad) de los programas de vacunación.

El impacto comunitario de un programa de vacunación debería estar en función de la eficacia de la vacuna entre las personas vacunadas y de la cobertura; la incidencia de la enfermedad se reduciría a un factor igual al producto de estos términos. Pero la realidad es más compleja y para predecir el efecto de un programa vacunal hay que considerar también otras circunstancias, como:

La distribución de las vacunas y del riesgo de enfermedad en las comunidades.

La protección indirecta de los no inmunes por la presencia de inmunes.

La naturaleza de la inmunidad inducida por la vacuna (medida en términos de protección frente a la infección o contra la enfermedad, o incluso contra la transmisión, así como su estimulación natural o su disminución con el tiempo).

## Recuerdo histórico

La primera vez que se utilizó el término de *inmunidad colectiva* en una publicación fue en 1923 en un artículo de *Topley y Wilson*: "La propagación de la infección bacteriana: el problema de la inmunidad colectiva".

La consideración de las implicaciones poblacionales de los programas de vacunación cobró interés a finales del siglo XX, con la generalización del uso de vacunas en todas las poblaciones del mundo. Fue estimulado especialmente por el éxito del programa global de erradicación de la viruela y por la implantación en 1974 del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el establecimiento de objetivos para eliminar o erradicar distintas enfermedades infecciosas con el uso de vacunas: objetivo global de erradicar la polio y eliminar el tétanos neonatal y objetivos nacionales y regionales para eliminar el sarampión. Estos esfuerzos provocaron una discusión sobre el alcance de la protección indirecta de las vacunas y la cobertura necesaria para la erradicación de la infección.

## Definición

El término de inmunidad colectiva ha sido usado por distintos autores con diferentes definiciones, aunque como norma general por *inmunidad colectiva* o *de grupo* ("*herd immunity*") se entiende la protección que la población posee frente a una infección, debido a la presencia de individuos inmunes en ella. Es un concepto con importantes implicaciones en el diseño y ejecución de los programas de vacunación.

La base teórica de este concepto fue introducida por *William Hamer* en 1906 en el contexto de una discusión sobre la dinámica del sarampión. Él defendía que el número de nuevos casos en un período de tiempo igual al período de incubación de la infección (es decir, una "generación de casos" que en el caso del sarampión requiere aproximadamente 2 semanas) es una función del número de casos de infección y de susceptibles que existen previamente en la población.



Pero el concepto actual parte de *Fox y col.*, que en 1971 definen la inmunidad colectiva como: "La resistencia de un grupo frente a una infección ante la que una amplia proporción de individuos es inmune y en la que, por lo tanto, ha disminuido de forma notable la probabilidad de que un sujeto con la enfermedad entre en contacto con un individuo susceptible".

*John y col.* en el año 2000 proponen una nueva definición: "la proporción de sujetos con inmunidad en una población determinada", en la que disocian la inmunidad colectiva de la protección indirecta observada en el grupo no inmunizado de una población en la que una gran proporción de sujetos está inmunizada, hecho para el que se propone el término de *efecto colectivo* ("*herd effect*"), que definen como "la reducción de infección o enfermedad en un grupo no inmunizado como consecuencia de la inmunización de una proporción de la población".

La inmunidad colectiva puede ser medida examinando una muestra de la población para detectar la presencia del parámetro inmune elegido. El efecto colectivo se evalúa cuantificando la disminución de la incidencia de infección en el grupo no inmunizado de una población en la que se ha instituido un programa de inmunización.

La inmunidad colectiva se aplica a inmunización o infección, transmitida persona a persona o de otro modo, mientras el efecto colectivo se refiere a la inmunización u otras intervenciones de salud que reducen la probabilidad de transmisión y se limita a infecciones transmitidas persona a persona, directamente o a través de un vector.

La inmunidad colectiva inducida por una determinada vacuna tiene variaciones geográficas, ya que depende de la cobertura y eficacia vacunal y ambos factores pueden variar geográficamente. El efecto colectivo está determinado por la inmunidad colectiva así como por la fuerza de transmisión de la infección correspondiente.

Así como la inmunidad individual disminuye la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad determinada cuando se expone al agente infeccioso causal, la inmunidad colectiva supone la disminución de la probabilidad de que un grupo o comunidad desarrolle una epidemia como consecuencia de la introducción de un agente infeccioso.

A efectos prácticos, un individuo estará tan protegido con la inmunidad colectiva como con la individual. El grado de inmunidad colectiva

necesario para prevenir una epidemia depende de cada enfermedad, pero cuando una comunidad alcanza una cobertura vacunal elevada, no es necesario vacunar a cada uno de sus integrantes para evitar epidemias, ya que la inmunidad colectiva de la población protegerá a los no vacunados al disminuir su probabilidad de entrar en contacto con una persona infecciosa; es decir, proporciona una barrera inmunológica frente a la transmisión de una enfermedad en la población.

Las vacunaciones sistemáticas que se administran en la infancia mediante programas de tipo cohorte (administración de un conjunto de vacunas a cada cohorte anual de nacidos), persiguen de forma primordial bloquear la transmisión de determinadas infecciones. Estos programas van dirigidos a conseguir el nivel deseado de inmunidad colectiva, además de conferir, lógicamente, una protección individual. En cambio, las vacunas administradas a los adultos están más orientadas a la protección individual que a la colectiva, y su fin primordial no es cortar la transmisión.

El concepto de inmunidad colectiva contribuye a entender por qué una epidemia no se presenta en una población y a explicar las variaciones periódicas de algunas infecciones, en especial de las que se transmiten persona a persona. Muchas infecciones que inducen inmunidad permanente tienden a presentar períodos interepidémicos cuando el número de susceptibles es demasiado bajo como para mantener una epidemia. Los programas de vacunación de masas reducen la tasa neta de transmisión del microorganismo infeccioso y, por tanto, también incrementan la duración del período interepidémico.

Pero este concepto básico de inmunidad colectiva es aplicable directamente sólo en determinadas circunstancias: los agentes causantes de enfermedad deben estar restringidos a un único huésped, en el que la transmisión se produce por contacto directo y la infección debe inducir una inmunidad duradera (tabla 1).

### **Tabla 1. Condiciones de aplicación de la inmunidad colectiva**

1. El agente infeccioso debe estar restringido a un único huésped.
2. La transmisión debe ocurrir por contacto directo.
3. La infección debe inducir una inmunidad sólida, de larga duración.
4. La población debe ser uniforme y sus individuos estar mezclados de forma aleatoria.

*Fuente:* Fox JP. Herd immunity and measles. Rev Infect dis 1983; 5: 463-466.

Además esta teoría se basa en supuestos extremos: todos los individuos están mezclados de forma aleatoria y la población es uniforme (por ejemplo, todos los individuos susceptibles son igualmente susceptibles y todos los individuos infectados son igualmente infecciosos). Estos supuestos son improbables en una población real, por lo que en los últimos años se han hecho esfuerzos para adaptar la teoría a circunstancias más reales, incluyendo la heterogeneidad de la población y de la susceptibilidad e infecciosidad de la persona.

En general, los susceptibles en las comunidades no se distribuyen homogéneamente, sino que tienden a agruparse en subgrupos definidos por edad y otros factores, como la etnia y la situación socioeconómica. Por esto, el éxito final de un programa de inmunización sistemática requiere conocer la distribución de los susceptibles en la población por éstas y otras variables y hacer un esfuerzo para reducir uniformemente la concentración de susceptibles en toda la comunidad más que intentar reducirlos a una determinada proporción en toda la población.

*Paul* en 2004 aporta otra definición de inmunidad colectiva, al exponer que la persona inmunizada puede proporcionar dos beneficios a la comunidad: *inmunidad colectiva* y *protección colectiva*.

La *inmunidad colectiva* es la inmunidad que adquiere el individuo no inmunizado por transmisión secundaria de los virus o bacterias atenuados de las vacunas cuando se eliminan por heces (proporcionan inmunidad y protección).

La *protección colectiva* es la protección del individuo no inmunizado por la interrupción virtual de la transmisión del agente infeccioso o por la disminución de las oportunidades de los individuos susceptibles de entrar en contacto con personas infectivas (sólo proporciona protección, no supone inducción de inmunidad).

Desde este punto de vista la inmunidad colectiva no tiene un papel significativo en la práctica clínica, mientras que la protección colectiva es el principal beneficio para la población no inmunizada derivado de los programas de vacunación frente a infecciones que se transmiten de persona a persona.

Muchas veces estos términos son usados indistintamente para referirse a ambos fenómenos, aunque son diferentes y sería más correcto usar distintas denominaciones.

En función de los beneficios que proporcionan las vacunas, *Paul* las clasifica en tres grupos:

1. Vacunas que pueden proporcionar inmunidad colectiva y protección colectiva: vacuna frente a polio oral (VPO) y vacuna oral frente a fiebre tifoidea.
2. Vacunas que sólo proporcionan protección colectiva: vacuna inactivada frente a polio (VPI), vacunas frente a difteria, tos ferina, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, neumococo, meningococo, hepatitis A, hepatitis B, vacuna polisacáridica frente a fiebre tifoidea y BCG.
3. Vacunas que no proporcionan beneficio alguno a los no inmunizados: vacunas frente a tétanos, rabia.

## Número básico de reproducción de casos

Actualmente se acepta una interpretación cuantitativa de la definición de *Fox* y *col.* que, como ya se ha comentado, consideran la inmunidad colectiva como la resistencia total de la comunidad a la infección, hecho que a su vez implica la existencia de un umbral o porcentaje crítico de inmunes a partir del cual la infección ya no puede persistir. Este nivel de inmunidad de la población que previene la aparición de epidemias es el *umbral crítico de inmunidad colectiva* (H); cuando se alcanza todavía pueden producirse transmisiones de la infección, pero está bloqueada la posibilidad de aparición de epidemias.

Por tanto, el concepto de inmunidad colectiva puede ser afrontado desde otra perspectiva. Si una infección persiste, cada individuo infectado puede, como media, transmitir el agente al menos a otra persona. Si no es así, la incidencia declinará y la infección desaparecerá progresivamente de la población. El número, o distribución de transmisiones por caso describe la propagación de una infección en una población y es una función de tres factores:

1. Las propiedades biológicas del agente infeccioso.
2. La tasa y patrón de contacto o interacción entre miembros de la población huésped.
3. La proporción de susceptibles en la población huésped.

Su valor en cualquier conjunto de circunstancias es conocido como número de reproducción de la infección. El número medio de transmisiones actuales sería máximo si todos los miembros de la población huésped son susceptibles; esta circunstancia se conoce como *número básico de reproducción de casos* ( $R_0$ ), definido formalmente como el número medio de transmisiones esperadas a partir de un único caso primario introducido en una población totalmente susceptible; depende de la duración del periodo infeccioso, la probabilidad de infectar a un individuo susceptible durante un contacto y del número de nuevos susceptibles con los que contacte el caso primario durante una unidad de tiempo.

Este número básico de reproducción de casos, también denominado número esperado de contactos o número de contactos, describe el máximo potencial de propagación de una infección en una población. Ejemplos de valores numéricos de este estadístico, aplicables a distintas infecciones, se muestran en la tabla 2.

Cuando en una población existen personas inmunes, algunos de los contactos de los individuos infecciosos serán con esos inmunes y fallará la transmisión. Como resultado, el número medio de transmisiones efectivas de infección por caso será menor que el número básico de reproducción de casos y ha sido definido como *número de reproducción neto, verdadero o efectivo* ( $R_n$ ). En teoría este  $R_n$  sería equivalente al número básico de reproducción de casos ( $R_0$ ) por la proporción de susceptibles en la población (S):  $R_n = R_0 \times S$

Por esta lógica, si la proporción de susceptibles fuera igual al inverso del número básico de reproducción de casos, el número medio de transmisiones por caso sería 1 y así la incidencia permanecería constante en el tiempo (*nivel endémico*).

$R_n$  será inferior a 1 si la proporción de susceptibles es menor que el inverso de  $R_0$  (es decir, si  $S < 1 / R_0$ ). Como la proporción de inmunes es el complemento de la proporción de susceptibles ( $H = 1 - S$ ), tenemos:  $H = 1 - 1 / R_0 = (R_0 - 1) / R_0$

Mientras la proporción de inmunes pueda ser mantenida por encima de este umbral (H), la incidencia decrecerá (*nivel de erradicación*), hasta alcanzar finalmente el punto de erradicación de la infección en la población.

**Tabla 2. Número básico de reproducción de casos ( $R_0$ ) aproximado (en países desarrollados) y umbral de inmunidad colectiva (H) para enfermedades comunes inmunoprevenibles\***

Infección	Número básico de reproducción ( $R_0$ )	Umbral de inmunidad colectiva, H(%)
Difteria	6-7	85
Gripe+	?	?
Sarampión	12-18	55-94
Parotiditis	4-7	75-86
Tos ferina	12-17	92-94
Poliomielitis++	2-15	50-93
Rubéola	6-7	83-85
Virusola	5-7	80-85
Tétanos	No aplicable	No aplicable
Tuberculosis+++	?	?
Varicela++++	8-10?	?

\* Los valores de esta tabla son aproximados y no reflejan adecuadamente la diversidad entre las poblaciones. Tampoco refleja la complejidad inmunológica que condiciona la epidemiología y persistencia de estas infecciones.

+  $R_0$  de la gripe probablemente varíe notablemente entre los distintos subtipos.

++ Complicado por las incertidumbres sobre la inmunidad inducida por la infección y las variaciones en relación con las condiciones higiénicas.

+++ No se ha definido inmunidad protectora.

++++ La inmunidad no esteriliza, por lo que el concepto puede no ser aplicable.

Fuente: Fine PEM. Community immunity. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Editores: 4ª ed. Saunders, Philadelphia 2004; pp. 1143-1461.

Por el contrario, si la  $R_0$  es superior a 1 puede producirse una epidemia en cualquier momento (*nivel epidémico*).

$R_0$  puede variar considerablemente para distintas enfermedades infecciosas, pero también puede variar para la misma infección en diferentes poblaciones. Por esto, es fundamental estimar  $R_0$  para una enfermedad concreta en una población determinada ya que, dada su relación con el umbral de inmunidad colectiva, su valor permitirá determinar el esfuerzo que será necesario para prevenir una epidemia o eliminar una infección de una población.

Los valores umbrales de inmunidad colectiva (H) mostrados en la tabla 2 proporcionan estimaciones brutas de las proporciones de inmu-

nes requeridas, en teoría, para eliminar distintas enfermedades inmunoprevenibles.

Todos los programas de vacunación contribuyen a dificultar la transmisión de la infección y por ello reducen la probabilidad de que un individuo no inmunizado adquiriera la infección. Sin embargo, si estos programas no alcanzan el nivel de eliminación ( $R_0 < 1$ ) la infección tiende a adquirirse a una edad superior a la de presentación antes de la vacunación, y si las complicaciones asociadas con la infección aumentan con la edad, el programa de vacunación puede comportar efectos perjudiciales. Estos efectos son especialmente importantes en infecciones cuya gravedad aumenta con la edad, como rubéola y, en menor medida, parotiditis, varicela o poliomielitis.

En cualquier caso, la inmunidad colectiva es un concepto que en Salud Pública hay que tener en cuenta en el planteamiento de cualquier programa de vacunación. Ninguna vacuna es 100% efectiva, por lo que la erradicación, eliminación o potencial reducción de epidemias se apoya en la protección conseguida cuando una proporción suficientemente elevada de una población determinada es inmune. De esta forma, incluso aquellos en los que la vacuna no es efectiva están protegidos por la baja probabilidad de que sean expuestos a la enfermedad; asimismo, también las personas no vacunadas estarán protegidas por la inmunidad colectiva. Pero a mayor número de personas no inmunes, aumenta la posibilidad de que la protección proporcionada por la inmunidad colectiva se pierda.

En este sentido, es importante considerar los potenciales efectos perjudiciales de los movimientos anti-vacunas y la ampliación de exenciones, contraindicaciones o aplicación indebida de falsas contraindicaciones a la vacunación infantil obligatoria, ya que aunque la cobertura vacunal necesaria para alcanzar inmunidad colectiva varía según la enfermedad, generalmente es superior al 80%.

## Bibliografía

- Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* 1985; 318: 323-329.
- Anderson RM, May RM. Immunisation and herd immunity. *Lancet* 1990; 335: 641-645.

- Anderson RM. The concept of herd immunity and the design of community-based immunization programs. *Vaccine* 1992; 10: 928-935.
- Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med Decis Making* 2003; 23: 76-82.
- de Jong MC, Bouma A. Herd immunity after vaccination: how to quantify it and how to use to halt disease. *Vaccine* 2001; 19: 2722-2728.
- Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res* 1993; 2: 23-41.
- Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993; 2: 265-302.
- Fine PEM, Zell ER. Outbreaks in highly vaccinated populations: implications for studies of vaccine performance. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 7-90.
- Fine PEM. Community immunity. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores: *Vaccines*. 4ª ed. Saunders, Philadelphia 2004: pp. 1443-1461.
- Fox JP, Elveback L, Scott W, Gatewood L, Ackerman E. Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices. 1971. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 187-197.
- Fox JP. Herd immunity and measles. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 463-466.
- Haber M, Watelet L, Halloran ME. On individual and population effectiveness of vaccination. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1249-1260.
- Haber M. Estimation of the direct and indirect effects of vaccination. *Stat Med* 1999; 18: 2101-2109.
- Halloran ME. Concepts of infectious disease epidemiology. En: Rothman KJ, Greenland S, editors: *Modern epidemiology*. Lipincott-Raven, Philadelphia 1998: pp. 529-554.
- Halloran ME, Longini IM, Cowart DM, Nizam A. Community interventions and the epidemic prevention potential. *Vaccine* 2002; 20: 3254-3262.
- John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 601-606.
- May T, Silverman RD. 'Clustering of exemptions' as a collective action threat to herd immunity. *Vaccine* 2003; 21: 1048-1051.



Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and the design of mass immunization programmes. *Epidemiol Infect* 1988. 101: 1-20.

Paul Y. Herd immunity and herd protection. *Vaccine* 2004; 22: 301-2.

Vaqué J. Inmunidad colectiva o de grupo. En: Salleras L, editor: *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. 2ª ed. Masson, Barcelona 2003: pp. 79-90.

### 3.g. Inmunización pasiva

ENRIQUE BERNAOLA ITURBE

## Introducción

### INMUNOTERAPIA

Con el término inmunoterapia se entiende la acción de vacunar, pero habitualmente es usado para referirse al uso de componentes inmunes como las inmunoglobulinas (Ig) (inmunización pasiva), antitoxinas, anticuerpos monoclonales e inmunomoduladores, con fines terapéuticos o profilácticos.

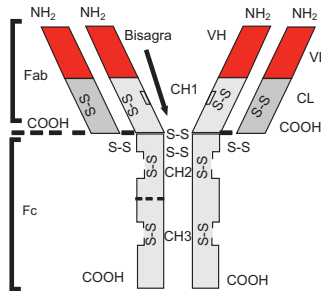
### INMUNOGLOBULINAS

Con este nombre se denomina al conjunto de glucoproteínas del suero elaboradas por las células plasmáticas, en respuesta a una estimulación antigénica. Todas tienen una estructura básica similar, cuatro cadenas polipeptídicas, dos grandes y dos pequeñas, unidas entre sí por puentes disulfuro adoptando la forma de Y (figura 1). Las cadenas grandes H son las cadenas pesadas, y las cadenas pequeñas se denominan L cadenas ligeras.

Las Ig humanas son cinco, diferenciadas en la distinta estructura de sus cadenas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE). Las diferentes secuencias de aminoácidos de una misma cadena pesada condicionan los distintos subtipos IgG<sub>1</sub> IgG<sub>2</sub> IgG<sub>3</sub> IgG<sub>4</sub> IgG<sub>5</sub> e IgA<sub>1</sub> IgA<sub>2</sub>.

Las Ig derivadas de sueros humanos y los antisueros derivados de animales, han estado disponibles durante muchos años para la prevención y el tratamiento de infecciones. Existen dos tipos de inmunoglobulinas: Las llamadas Ig estándar o polivalentes obtenidas de sueros de personas sanas y que contienen todo tipo de anticuerpos útiles para la prevención de infecciones y para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, y las Ig específicas o hiperinmunes que contienen títulos altos de anticuerpos y se preparan con multitud de sueros de donantes identificados por screening o tras ser inmunizados. Las Ig estándar o polivalentes

**Figura 1. Esquema de las cadenas de la estructura de las inmunoglobulinas**



tes a disposición de las farmacias hospitalarias, llamadas gamma-globulinas por su mayor y casi exclusivo contenido en globulina gamma, se han usado como tratamiento sustitutivo en pacientes con déficits inmunitarios congénitos. Su administración tradicionalmente fue intramuscular (IgIM) con la limitación de la cantidad de producto que se puede inyectar (no más de 25 ml y solo 5 ml en cada punto de inyección). Desde los años 1980 se fue disponiendo de preparados de Ig intravenosas (IgIV) con los que se consigue la infusión de grandes cantidades de Ig con un mínimo de efectos adversos (tabla 1).

Las Ig estándar o polivalentes son obtenidas de plasma humano. Los anticuerpos específicos representativos de la población provienen del plasma, que pueden variar según las vacunaciones y las infecciones que haya sufrido el donante. Las IgIV polivalentes son capaces de neutralizar virus, poner en marcha la fagocitosis de bacterias, y modular o

**Tabla 1. Clasificación de las Inmunoglobulinas (Ig)**

<b>Vía de administración</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso intramuscular (IgIM)</li> <li>- Uso intravenoso (IgIV)</li> </ul>
<b>Modo de obtención</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ig estándar o polivalente:</b> se obtiene de un pool de donantes sanos</li> <li>- <b>Ig hiperinmune o específica:</b> se obtiene de individuos previamente estimulados antigénicamente para generar una respuesta a una enfermedad concreta</li> </ul>

potenciar la respuesta inmune. Estas IgIV contienen cantidad de anticuerpos frente a muchos gérmenes pero si se precisa que dirijan su acción contra una bacteria o virus concreto es necesario que se teste si la cantidad de anticuerpos frente a ese germen es suficiente para que tenga un efecto terapéutico adecuado.

La preparación de Ig debe hacerse con todas las garantías de que no se transmite una infección no deseada. El fraccionamiento del plasma se hace con productos que eliminan todos los gérmenes, en especial virus, minimizando al máximo la posibilidad de que se pueda transmitir una infección.

Los donantes deben ser cribados cuidadosamente y no deben estar infectados con el virus de la hepatitis B, C, o de la inmunodeficiencia humana (HIV). Casos raros de hepatitis B y C han sido descritos tras la administración de Ig antes de que estos preparados fueran tratados con detergentes. No se ha documentado la transmisión de HIV por administración de Ig. En el momento actual y dados los rigurosos controles a que son sometidos en su fabricación se considera a los preparados de IgIV seguros y exentos de todo riesgo.

En líneas generales, se puede decir que las Ig intramusculares (IgIM) se usan para tratar inmunodeficiencias y en especial para la prevención de algunas enfermedades infecciosas, mientras que las IgIV se usan para el tratamiento de inmunodeficiencias primarias y secundarias, y como inmunomodulador para el tratamiento de ciertas enfermedades

## **Inmunoglobulinas polivalentes intramusculares (IgIM)**

Las IgIM se preparan de un pool de sueros humanos que son fraccionados según procedimiento de *Crbon*. Se trata de preparados estériles al 16,5% que contienen 165 mg/ml de proteínas, tiomersal como preservante, y están preparados para su administración intramuscular, aunque en ocasiones se puede administrar por vía subcutánea. Por vía intravenosa puede inducir severas reacciones sistémicas y anafilaxia. Alrededor del 95% del preparado es IgG y sólo hay mínimas cantidades de IgA e IgM.

El volumen necesario para que una Ig sea eficaz es importante y puede exceder los 2-3 mililitros recomendados para la administración

en un niño, lo que puede hacer inviable su uso. El pico de la concentración de Ig ocurre a las 48-72 horas de ser administradas y persiste 3-4 semanas. Tras la vacunación con vacuna de virus vivos atenuados, no se debe administrar IgIM en las dos semanas posteriores.

## INDICACIONES DE LAS IGIM (Tabla 2)

### 1) *Tratamiento sustitutivo por trastornos inmunitarios congénitos o adquiridos*

Las IgIM no se suelen usar habitualmente para tratamiento sustitutivo en inmunodeficiencias; se usan IgIV que son más eficaces y producen menos efectos adversos.

### 2) *Profilaxis pre y post-exposición de la Hepatitis A*

**Pre-exposición:** La vacunación frente a la hepatitis A es preferible al uso de IgIM para la profilaxis pre-exposición. Las IgIM se usan para niños menores de 1 año si necesitan protección a corto plazo (2 semanas), si no se dispone de vacuna, en caso de niño inmunodeprimido, o si

**Tabla 2. Clasificación de las Inmunoglobulinas según la vía de administración y su uso terapéutico**

Vía	Tipo	Inmunoglobulina
Intramuscular (IgIM)	Polivalentes	- Hepatitis A - Sarampión
	Hiperinmunes	- Hepatitis B - Rabia - Tétanos - Varicela-Zoster - Encefalitis centro-europea
Intravenosa (IgIV)	Polivalentes*	- Inmunodeficiencias primarias - Inmunodeficiencias secundarias - Enfermedades con base inmunológica
	Hiperinmunes	- Citomegalovirus - Virus respiratorio sincitial - Hepatitis B - Varicela-Zoster

\* Pueden usarse para la prevención de infecciones graves cuando no se disponga de Ig hiperinmune (Varicela).

la vacuna está contraindicada. También puede ser utilizada de manera conjunta con la vacuna antihepatitis A en los casos de viaje inminente a zona de alta endemia dentro de las dos semanas siguientes. La dosis de IgIM para profilaxis pre-exposición es de 0,02 - 0,06ml/kg según la duración de la protección que se requiera. Con la dosis de 0,02 ml/kg la protección es de tres meses y con la de 0,06 ml/kg aumenta hasta cinco meses. Si la duración de la exposición, o el viaje a una zona endémica supera los tres meses, es necesario usar la dosis más alta y repetirla cada 5 meses.

**Post-exposición:** El uso de IgIM a dosis de 0,02ml/kg es lo recomendado para la profilaxis post-exposición de hepatitis A y debe hacerse en el menor tiempo posible tras la exposición, en las dos semanas posteriores al contacto.

#### **Indicaciones:**

- Contactos domiciliarios y contactos sexuales.
- En escuelas sólo si se produce más de un caso en la clase y restringirlo a los compañeros de la clase y profesores. En instituciones para deficientes mentales o en internados se debe hacer profilaxis en caso de aparición de un solo caso.
- Brotes en internados, instituciones para deficientes y prisiones.
- Viajes a países con alta incidencia.
- Cuidadores de zoológicos con primates.
- Pinchazo con aguja de un enfermo, incluso durante el embarazo.
- Recién nacido cuya madre padezca la hepatitis A en las dos semanas previas y en la semana posterior al parto.

### ***3) Profilaxis post-exposición del sarampión***

La profilaxis post-exposición al sarampión se indica en raras ocasiones. La IgIM administrada en los seis días posteriores al contacto con la enfermedad, puede modificar o evitar la enfermedad en las personas susceptibles en las que no está indicada la vacunación:

#### **Indicaciones:**

- Niños menores de 12 meses (puede vacunarse en situación de ries-

go a partir de los 6 meses, con obligación de revacunar pasado el año de vida, además de administrárseles IgIM).

- Inmunodeprimidos.
- Infectados con VIH.
- Embarazadas susceptibles.

Para inmunocompetentes, la dosis es de 0,25 ml/kg. Los inmunodeprimidos deben recibir doble dosis: 0,5 ml/kg (máximo de 15 ml).

La administración de IgIM no debe hacerse en los infectados por VIH que estén en tratamiento con IgIV a dosis de 100-400 mgr/kg a intervalos regulares, siempre que la exposición se produzca en el periodo de tres semanas desde que fue administrada la última dosis. En todos los casos en que se administre la IgIM antisarampión a un niño que posteriormente no padece la enfermedad se debe vacunar a los 5 meses siempre que haya cumplido el año de edad y no la tenga contraindicada.

No se debe utilizar este preparado para tratar de combatir un brote. Si los niños son mayores de 12 meses se debe utilizar la vacunación, sabiendo que para que sea eficaz su uso no deben pasar más de 72 horas desde la exposición.

#### **4) Profilaxis de la rubéola**

Se piensa que la eficacia de la Ig es muy pobre para prevenir esta enfermedad y que no se debe emplear para la prevención del niño y la mujer no embarazada. Tras el contacto de una mujer embarazada con el virus de la rubéola no se suele indicar, salvo que no se decida abortar en cuyo caso se debe administrar a dosis elevadas 0,55 mg/kg de IgIM sin esperar una total eficacia.

Frente a la parotiditis epidémica no se ha comprobado la eficacia de la administración de IgIM (tabla 3).

#### **REACCIONES ADVERSAS IGIM**

- Dolor y tumefacción en la zona de la inyección en especial cuando se administran sin que hayan alcanzado la temperatura ambiente.
- Cefalea, nauseas, escalofríos son reacciones menos frecuentes.

**Tabla 3. Inmunoglobulinas polivalentes intramusculares IgM disponibles en España**

Nombre Comercial	Presentación
<b>Gammaglobulina (Grifols)</b>	- 320 mg 1 ampolla 2 ml - 800 mg 1 ampolla 5 ml
<b>Globuman (Berna)</b>	- 320 mg 1 vial 2 ml - 800 mg 1 vial 5 ml - 800 mg 2 viales 5 ml
<b>Beriglobina P (Sanofi Aventis)</b>	- 320 mg 1 ampolla 2 ml

- Raramente se producen reacciones graves: disnea y dolor torácico, anafilaxia, o colapso; reacciones que se presentan cuando inadvertidamente se administran en vena, o si han tenido previamente al administrar la inmunoglobulina reacciones descritas en el apartado anterior.
- En los preparados de inmunoglobulinas existen trazas de IgA que en los déficit selectivos de IgA pueden inducir anticuerpos anti-IgA, que reaccionarán en las siguientes dosis de IG o transfusiones de plasma o sangre, produciendo síntomas sistémicos como fiebre, shock. Esta situación se puede producir también para la IgG pero es más raro y puede ser un problema que pase inadvertido por la poca expresividad de la sintomatología clínica.

#### **PRECAUCIONES PARA SU USO**

- Se deben administrar con cuidado en personas con antecedentes de reacciones adversas previas.
- Se debe disponer de adrenalina para el tratamiento de una reacción adversa severa.
- No se deben administrar para el tratamiento de trombopenias u otros trastornos de la coagulación.
- No parece recomendable hacer determinación de IgA previa a la administración de este preparado.
- Una alternativa a la administración de IgIM o IgIV es el uso de Ig por vía subcutánea. Se debe hacer en infusión lenta en la pared abdomi-



nal o en el muslo a la dosis de 0,05-0,20 ml/kg/hora. Se tolera bien y por este motivo, es preferida por muchos pacientes.

## Inmunoglobulinas polivalentes intravenosas (IgIV)

Existen comercializados diferentes preparados con inmunoglobulinas para su uso intravenoso (tabla 4). Se obtienen de diferentes plasmas provenientes de más de 50.000 donantes. El fraccionamiento de estos plasmas y su procesamiento puede alterar las características de las IgG, induciendo su agregación, fragmentando los anticuerpos o añadiendo proteínas heterólogas. Por la diversidad de plasmas usados, cada lote de IG tiene diferentes características y cantidades o títulos de anticuerpos específicos. Estas variaciones son debidas a las diversas edades y procedencia geográfica de los donantes. Su preparación se realiza incluyendo el tratamiento con enzimas proteolíticos, ultracentrifugación, y la reduc-

**Tabla 4. Inmunoglobulinas intravenosas polivalentes comercializadas en España**

Nombre comercial (Laboratorio)  Otras características	Proceso de fabricación	Diluyente y estabilizantes	IgA (mg/mL)
<b>Endobulin (Baxter)</b> <b>Liofilizada</b>  <b>Carece de IgG3</b>	PEG Cromatografía de intercambio iónico  Hidrolasas inmovilizadas	Glucosa Cl Na  PEG <sup>1</sup>	   0,038 + 0,01
<b>Flebogamma IV (Grifols)</b> <b>Solución 5%</b>	Pasteurización PEG  DEAE-Sephadex	  Sorbitol	  0,0009 + 0,002
<b>Gammagard (Baxter)</b> <b>Liofilizada</b>	Solvente-detergente PEG Cromatografía de intercambio iónico DEAE-Sephadex	Glucosa Glicina ClNa Albumina PEG	     <0,008

<sup>1</sup> PEG: Precipitación con polietilenglicol

ción de los puentes de azufre por alcalinización e incubación a pH ácido para eliminar los complejos de alto peso molecular.

La OMS indica unos requisitos mínimos para la fabricación de estos preparados, exigiendo que provengan de gran número de donantes sanos, que contengan una proporción de IgG elevada, mantengan su capacidad inmunitaria y no contengan agentes infecciosos y productos tóxicos. Para la seguridad de los diversos preparados de IgIV es necesario el tratamiento con detergentes o la pasteurización para asegurar la inactivación viral.

Las IgIV deben ser administradas por infusión endovenosa lenta en varias horas, con una velocidad inicial de 0,5 ml/kg/hora en los primeros 30 minutos, incrementando el ritmo gradualmente hasta un máximo de 2-4 ml/kg/hora. Se debe controlar la aparición de reacciones adversas durante su infusión, como la cefalea, que si se produce implica la ralentización de la infusión o su suspensión temporal. Otras reacciones adversas como fenómenos vasomotores pueden aparecer al inicio de la perfusión y siempre en relación con la velocidad de administración; más ocasionales, suelen ser la hipotensión, la anafilaxia y las alteraciones renales en enfermos con nefropatía previa. Los cardiópatas deben ser cuidadosamente monitorizados al administrarles dosis altas de IGIV, como sucede en la enfermedad de Kawasaki o en la púrpura trombopénica idiopática.

Si hay antecedentes de reacciones adversas severas, se debe administrarse un analgésico (paracetamol) 30 minutos antes de la infusión de Ig. También se puede administrar hidrocortisona 1-2 mgr/kg intravenosa, media hora antes del comienzo de la infusión de Ig. Es necesario tener precaución en los pacientes con déficit de IgA y anticuerpos anti-IgA, porque pueden aparecer reacciones adversas graves al administrar IgIV que contengan IgA. En estos casos y si es imprescindible el tratamiento con IgIV, se debe ralentizar la infusión y disponer de adrenalina por si se produce una reacción anafiláctica.

## **INDICACIONES DE LAS IGIV**

### **1) *Inmunodeficiencias (ID)***

- Las ID primarias han cambiado de pronóstico desde que son tratadas con IgIV. Dosis altas de estos preparados administradas

periódicamente logran mantener niveles adecuados de Ig y así evitar las infecciones severas que de otra forma presentan estos enfermos:

- Deficit de anticuerpos: (agammaglobulinemia congénita, inmunodeficiencia ID común variable, ID con hiper-IgM, Hipogammaglobulinemias transitorias).
- Déficits combinados (ID combinada severa, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Ataxia-telangiectasia, Síndrome de hiper IgE, etc.).
- Las ID secundarias (como enteropatía pierde-proteínas, trasplantes de médula ósea, mielomas con déficit de anticuerpos, síndrome nefrótico, SIDA, prematuridad, grandes quemados...).

Para establecer las dosis óptimas de IgIV así como la cadencia de administración, es necesario tras las primeras dosis, monitorizar los niveles de IgG.

## **2) Infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**

Los niños infectados con VIH tienen una disregulación de sus inmunoglobulinas y producen títulos bajos de IG frente a los gérmenes habituales. La administración de IgIV puede ser tenida en cuenta en los niños infectados por VIH y afectos de infecciones bacterianas recurrentes.

## **3) Profilaxis y tratamiento de las infecciones neonatales**

Los recién nacidos (RN) y en especial si son prematuros tienen unos niveles de IgG disminuidos porque el paso de inmunoglobulinas por vía transplacentaria al feto sucede en las últimas semanas de embarazo. Por este motivo, se han ensayado tratamientos con IgIV en RN prematuros como profilaxis de infecciones bacterianas, con resultados no del todo concluyentes. Se ha podido demostrar un mínimo beneficio con su administración a recién nacidos prematuros. La diversidad de resultados se puede explicar por la diferente cantidad de Ig presente en cada lote. La administración de IgIV no se considera una medida de aplicación estándar para la profilaxis de infecciones en el RN prematuro. Las dosis para profilaxis del RN con infecciones recurrentes son 500 mg/kg cada 2-3 semanas.

Como tratamiento de la infección ya establecida hay estudios bas-

tante concluyentes que demuestran que las IgIV usadas junto a los antibióticos reducen la mortalidad por sepsis en los RN. Actuarían disminuyendo la neutropenia y aumentando la opsonización bacteriana. Las pautas de administración son: una dosis de 500 mg/kg, repitiéndola a las 24 horas si se mantiene la neutropenia.

Infecciones por Parvovirus B<sub>19</sub> en el periodo neonatal que condicionen una aplasia medular con grave afectación, muy refractaria, de la serie roja. En especial si están infectados por el VIH. Embarazadas con “hidrops fetalis” por este virus pueden ser también susceptibles de tratamiento con IGIV.

#### ***4) Enfermedades con un componente inmunológico en las que claramente están indicadas las IgIV***

- Enfermedad de Kawasaki
- Púrpura trombopénica idiopática
- Dermatomiositis
- Enfermedades neurológicas
- Síndrome de Guillen Barré
- Polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante
- Neuropatía motora multifocal
- Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

#### ***5) Algunas de las enfermedades susceptibles de uso de IgIV en las que su eficacia es discutible:***

- Púrpura trombopénica post infecciosa
- Púrpura trombopénica neonatal autoinmune
- Anticuerpos antiplaquetas en embarazo
- Neutropenia y/o anemia autoinmune
- Miastenia gravis y polimiositis
- Epidermolisis tóxica
- Epilepsia pediátrica intratable
- Síndrome PANDAS
- Prevención de rechazo en transplantados
- Vasculitis

Las Ig polivalentes Intravenosas disponibles en el mercado se representan en la tabla 4.

Se ha probado la administración de IgIV por vía oral en casos de necesidad de proteger el tubo digestivo frente a infecciones gastrointestinales. Se ha usado en prematuros, para inhibir la colonización, neutralizar microorganismos y en definitiva prevenir la infección del tubo digestivo en estos niños. Se ha ensayado en el tratamiento de las infecciones por rotavirus, la prevención de la enterocolitis necrotizante, algunas formas de infección por *Clostridium difficile*, o la infección por *Cryptosporidium* en infectados por VIH.

La administración por aerosol se ha ensayado sin grandes resultados y también la vía intratecal para el tratamiento de la encefalomielitis en pacientes inmunodeprimidos.

## Inmunoglobulinas específicas hiperinmunes intramusculares

Estos preparados se obtienen de plasma de donantes con títulos altos de los anticuerpos deseados, adquiridos naturalmente o tras la correspondiente inmunización.

### 1. INMUNOGLOBULINA ANTIHEPATITIS B (IGHB)

La Ig polivalente no previene la hepatitis B porque no contiene suficiente concentración de AChBs. Si el contagio se produce por transfusión de hemoderivados, la carga de AgHBs es tan elevada que las dosis de anticuerpos presentes en las IG polivalentes no previenen la infección del receptor. Es por esto que desde final de los años 1970 se dispone de IGHB. Su uso previene la infección por hepatitis B cuando se administra inmediatamente después de la exposición, junto a la vacuna de la hepatitis B.

En la profilaxis de la transmisión materna del AgHBs al recién nacido ha demostrado una gran eficacia, debiendo hacerse en las primeras doce horas de vida a dosis de 0,5 ml junto a la vacuna ya que se ha comprobado que la IGHB no interfiere con la respuesta de anticuerpos producida por la vacunación (tabla 5).

Para enfermos que son AgHBs positivos que deben ser sometidos a un trasplante hepático, se recomienda la administración de IGHB en el preoperatorio y después del trasplante para prevenir la recurrencia de la infección en el nuevo hígado. La dosis, la frecuencia y la vía de administración de IGHB en esta situación no están establecidas definitivamente.

**Tabla 5. Recomendaciones post-exposición al virus de la Hepatitis B**

Tipo de exposición	IgHB		Vacuna	
	Dosis	Tiempo recomendado	Dosis*	Tiempo recomendado
<b>PERINATAL</b>				
Hijo de madre HBSAg +	0,5 ml IM	Primeras 12 h de vida	0,5 ml	1ª dosis < 12 h vida 2 dosis más (1,6 m)
Hijo de madre HBSAg desconocido	0,5 ml IM	< 7 días de vida si madre HBSAg +	0,5 ml	1ª dosis < 12 h vida 2 dosis más (1,6 m)
RN prematuro (<2.000 gr) de madre HBSAg desconocido	0,5 ml IM	Primeras 12 h de vida si madre no HBSAg -	0,5 ml	1ª dosis < 12 h vida 3 dosis más (1,2,6 m)
<b>MUCOSA O TRANSCUTÁNEA</b>				
No vacunado	0,06 ml/kg IM	Inmediatamente	0,5 ml	1ª dosis inmediata 2 dosis más (1,6 m)
Vacunado respuesta desconocida	0,06 ml/kg IM	Determinar HBsAc si > 10mUI/ml: no IgHB	0,5 ml	Si HBsAc >10 mUI/ml omitir vacuna
Vacunado respondedor	Nada	Nada	Nada	
Vacunado no respondedor	0,06 ml/kg IM	Inmediatamente Repetir al mes	0,5 ml	Dosis de recuerdo inmediatamente 2 dosis más si es necesario
<b>SEXUAL</b>				
No vacunado	0,06 ml/kg IM	Inmediatamente, no más tarde 14 días	0,5 ml	1ª inmediatamente 2 dosis + (1,6 m)
Vacunado	Nada	Nada	Nada	

\* Las dosis de vacuna recomendadas son para niños

Fuente: Modificada de Stiehm R et al en Passive Immunization en Pediatric Infectious Diseases fifth edition 2004 Feigin et al Saunders ed.

mente. Un esquema consiste en administrar dosis de 20.000 U en el día del transplante, seguidas de 200-10.000 U cada tres semanas hasta alcanzar títulos de AchBs superiores a 500 U/L al tercer mes, y 100-250 U/L a los seis meses postrasplante. También es necesaria la administración de Lamivudina diariamente.

Los preparados comercializados en España quedan reflejados en la tabla 6.

**Tabla 6. Inmunoglobulinas antihepatitis B disponibles en España**

Nombre Comercial (Laboratorio)	Presentación
Gammaglobulina antihepatitis B (Grifols)	- 600 UI 1 ampolla 3 ml - 1.000 UI 1 ampolla 5 ml
Gamma Globulina antihepatitis B (Behring)	- 200 UI 1 ampolla 1 ml - 1.000 UI 1 ampolla 5 ml
Hepuman P (Berna)	- 600 UI 1 ampolla 3 ml - 1.000 UI 1 ampolla 5 ml

## 2. INMUNOGLOBULINA ANTIRÁBICA (IGR)

Se debe administrar a personas no vacunadas expuestas a animales sospechosos de rabia. La eficacia de la prevención de la rabia se fundamenta en tres actuaciones que deben ser muy precoces tras la mordedura del animal. El lavado cuidadoso de la herida con instilación posterior de povidona yodada, y la administración simultánea de la IgR y de la vacuna. La dosis habitual de IgR es de 20 UI/kg y se debe inyectar si es posible en los bordes de la herida. Si el niño está preinmunizado sólo debe recibir una o dos dosis de vacuna. Si no se dispone de IgR humana se puede utilizar la equina a dosis de 40 UI/Kg

La vacuna se debe administrar simultáneamente a la IgR en lugares anatómicos diferentes, con preferencia por el deltoides, y con jeringas y agujas diferentes (tabla 7).

**Tabla 7. Inmunoglobulina antirrábica disponible en España**

Nombre Comercial (Laboratorios)	Presentación
Imogam Rabia (Sanofi Pasteur MSD)	- 300 UI 1 ampolla 2 ml

## 3. INMUNOGLOBULINA ANTITETÁNICA (IGT)

Hasta que no se dispuso de la IgT en los años 1960 se hacía profilaxis de tétanos en heridas a base de suero antitetánico de caballo, con unos resultados mediocres y con el riesgo de importantes efectos secun-

darios. En la actualidad se dispone de la IgT que tiene una eficacia al menos similar a la del suero antitetánico y sin sus graves efectos adversos. Esta IgT administrada de forma intramuscular a dosis de 5-10 U/Kg produce suficiente antitoxina circulante y se mantiene en suero durante más tiempo que el suero antitetánico. Se ha empleado con éxito para tratar el tétanos *neonatorum* e incluso se ha ensayado por vía intratecal sin obtenerse unos resultados indiscutibles. Está indicada en pacientes con heridas potencialmente tetanígenas, y mal vacunados; debiendo administrarse junto a una dosis de vacuna.

**Profilaxis.** En un niño no vacunado y que se ha hecho una herida tetanígena se administran 250-500 U de IgT y en sitio anatómico diferente se pone la vacuna (toxoides tetánico). Si no se dispone de IgT se debe administrar, tras las pertinentes pruebas de sensibilización, 3.000-5.000 UI de suero antitetánico equino.

**Tratamiento.** Además de la administración de antibióticos y el cuidado de la herida, se debe administrar 3.000-6.000 UI en parte infiltrando los bordes de la herida y el resto intramuscular. Si la herida es muy extensa se diluye la IgT en suero salino y se infiltra toda la herida. Si no se dispone de IgT se debe usar antitoxina tetánica equina, administrando una dosis única de 50.000-100.000 U de las que 20.000 se inyectan por vía venosa y el resto por vía intramuscular (después de las oportunas pruebas de sensibilización). El tétanos neonatal se trata con 500 UI de IgT por vía intramuscular o 10.000 U de antitoxina equina teniendo ambas actitudes una eficacia similar. Se ha usado la IgT por vía intratecal sin mejorar los resultados (tabla 8).

**Tabla 8. Inmunoglobulinas antitetánicas disponibles en España**

Nombre Comercial (Laboratorio)	Presentación
Gamma Globulina antitetánica (Grifols)	- 250 UI 1inyectable - 500 UI 1 inyectable
Tetagamma P (Sanofi Aventis)	- 250 UI 1 ampolla 1 ml - 500 UI 1 amopolla 2 ml
Tetuman (Berna)	- 500 UI 1 inyectable 2 ml



#### 4. INMUNOGLOBULINA ANTIBOTULÍNICA (IGB)

Existe una Ig antibotulínica heptavalente que se ha ensayado para el tratamiento del botulismo. Se ha tratado el botulismo infantil en niños que han ingerido esporas de *Clostridium botulinum* las cuales se transforman en el tubo digestivo y elaboran la toxina que es allí absorbida. Se ha comprobado con esta IgB que se reducen los días de hospitalización y de asistencia respiratoria en los niños infectados. Se debe iniciar el tratamiento inmediatamente de que se sospeche el diagnóstico. Se trata de un medicamento todavía no comercializado en España y que puede sustituir a las antitoxinas tri o bivalentes que debido a sus reactogenicidad no se deben administrar hasta que no haya una consistente sospecha diagnóstica y en principio no está indicada para tratar la forma infantil del botulismo.

#### 5. INMUNOGLOBULINA ANTIVIRUS DE LA ENCEFALITIS CENTROEUROPEA POR GARRAPATA (IGTBE)

Está indicada en la profilaxis pre y post-exposición. La profilaxis post-exposición sólo debe hacerse dentro de las 96 horas siguientes a la picadura de una garrapata en zona endémica, y si el paciente no está vacunado. La dosis es 0,2 ml/kg. La profilaxis pre-exposición se debe hacer en personas que no pueden ser vacunadas. La duración de la protección es de 4 semanas por lo que si la situación de riesgo continua debe repetirse la dosis tras este intervalo de tiempo (no disponible en España, necesario solicitarla a Medicamentos extranjeros, Ministerio de Sanidad).

#### 6. INMUNOGLOBULINA ANTIVARICELA-ZOSTER (IG IMVZ)

La Ig IMVZ puede prevenir la infección o modificar su curso en pacientes inmunodeprimidos que hayan estado expuestos a la infección. La dosis a que se debe administrar para prevenir la infección es 125 UI/10 kg de peso intramuscular en los cuatro primeros días tras el contacto. La dosis mínima para niños es de 125 UI y la dosis máxima para adultos es de 625 UI. Si es necesario se puede administrar una segunda dosis de Ig IMVZ pero tras 3 semanas de la primera administración y si persiste el riesgo.

Actualmente no se encuentra disponible en España (desde 1994) ninguna presentación comercial de uso intramuscular por lo que en la

actualidad, la inmunoprofilaxis pasiva se establece con preparados endovenosos.

Las Ig inespecíficas IM representan una alternativa a la Ig IMVZ en la profilaxis de la enfermedad. Debe utilizarse una dosis de 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 48 horas. Su inconveniente es el gran volumen a administrar, que exige, en muchos casos, repartir la dosis en varios puntos de inyección.

## 7. INMUNOGLOBULINA ANTIVIRUELA (IGV)

No se usa en la actualidad, debido a la no indicación de vacunación frente a la viruela, ya que el uso principal era el tratamiento de las complicaciones de la vacuna de viruela. La dosis para los niños es de 0,6 ml/kg pudiendo repetirse esta dosis si fuera necesario. Para susceptibles no vacunados y con contacto con la viruela se debe administrar IgV junto a la vacuna, en los siete días posteriores al contacto. En estos casos la dosis es de 0,3 ml/kg. La IgV no está indicada en el tratamiento de la encefalitis por la vacuna, y está formalmente contraindicada en la queratitis vacunal, por la posibilidad de incrementar la afectación de la córnea.

## Inmunoglobulinas específicas hiperinmunes intravenosas (tabla 9)

### 1. INMUNOGLOBULINA ANTICITOMEGALOVIRUS (IGCMV)

Es muy eficaz en la prevención y el tratamiento de infecciones por CMV en receptores de trasplantes de riñón y médula ósea, reduciendo la mortalidad por este germen debida fundamentalmente a una neumonía intersticial. Se puede hacer profilaxis de la infección por CMV con IgIV estándar o polivalente pero la IgCMV específica tiene mayores títulos y puede administrarse con intervalos más amplios y a menor dosis.

La profilaxis está indicada para receptores de trasplantes seronegativos para CMV. La primera dosis debe administrarse dentro de las 72 horas previas al trasplante. Las pautas y dosis de administración en

**Tabla 9. Inmunoglobulinas específicas intravenosas**

Preparado (Ig IV)	Nombre comercial	Presentación y dosis
<b>Anticitomegalovirus</b>	Cytotec (Biotest)	- Ampollas de 5-10-20 ml - Botella para infusión 50 ml
<b>Antivaricela-zoster</b>	Varitec (Biotest)	- Ampollas de 5 y 20 ml - Botella de infusión de 50 ml
<b>Antihepatitis B</b>	Hepatec (Biotest) Hepuman (Berna)	- Ampollas 2 y 10 ml - Ampolla liofilizada 200 UI + 3 ml solvente
<b>Anti virus respiratorio sincitial</b>	Respigam (Medimmune)	

Disponibles únicamente como medicamentos extranjeros

transplantados de riñón son: 150 mg/kg la primera dosis, y repetirla a las 2, 4, 6 y 8 semanas, disminuyendo a dosis de 100 mg/kg y 50 mg/kg a las 12 y 16 semanas post-transplante. Para el transplante de otros órganos sólidos se recomiendan dosis de IgCMV de 150 mg/kg al inicio y a las 2, 4, 6 y 8 semanas y de 100 mg/kg a las 12 y 16 semanas.

La IgCMV se usa para el tratamiento de la neumonía en transplantados, administrándola junto al Ganciclovir, la eficacia está entre el 50-70%.

## 2. INMUNOGLOBULINA ANTIHEPATITIS B (IGHB)

Se utiliza en la fase previa del transplante de hígado y posteriormente de forma indefinida. Se puede utilizar en pacientes que necesiten una protección frente al virus de la hepatitis B y tengan una diátesis hemorrágica y no puedan recibir inyecciones intramusculares.

Es un preparado que se debe administrar inicialmente a dosis elevada 10.000 UI y disminuir las dosis con intervalos marcados por los títulos de anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B. Su coste es muy elevado y se puede en algunos casos secuenciar con la inmunoglobulina intramuscular, siempre que con ella se consigan títulos de anticuerpos protectores (100-500 mUI/ml).

### **3. INMUNOGLOBULINA ANTI VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (IGVRS)**

Se ha demostrado eficaz para reducir la incidencia y gravedad de la infección por VRS, en pacientes de especial riesgo. En niños trasplantados con médula ósea, infectados en el tracto respiratorio superior con VRS pueden recibir IgVRS como profilaxis de neumonía.

Se dosifica a 750 mg/kg en los meses de la estación epidémica, noviembre a marzo en nuestro medio, y es necesario infundirla por vía intravenosa motivo por el que no se usa de forma rutinaria.

### **4. INMUNOGLOBULINA ANTIVARICELA-ZÓSTER (IG IVVZ)**

Su nombre comercial es Varitect (Biotest). Se debe solicitar a Medicamentos Extranjeros (Ministerio de Sanidad). Cada 1 ml contiene: proteína 100 mg (al menos un 96% es Ig con anticuerpos antivariela zóster 25 UD), Na 155 mmol/L, Cl 155 mmol/L, agua c.p.s. 1 ml. No contiene conservantes. Se presenta en ampollas de 5 ml y de 20 ml y en botellas de infusión de 50 ml.

Debe administrarse 1ml/kg de peso corporal, preferiblemente inmediatamente después de que el contacto haya sido confirmado, pero electivamente en los primeros 4 días. El ritmo de infusión debe ser de 1 ml (20 gotas) por minuto. Administrar el preparado a temperatura corporal. No utilizar soluciones turbias. Si fuera necesario, la preparación puede ser diluida con solución salina isotónica.

#### ***Indicaciones:***

Profilaxis de la varicela en pacientes potencialmente susceptibles de padecer formas graves de varicela y que además hayan tenido una exposición significativa o importante, debiendo cumplirse ambos supuestos para indicar su uso.

- Niños afectos de inmunodeficiencias primarias o secundarias o HIV en contacto con un enfermo de varicela.
- Recién nacido cuya madre inicia cuadro de varicela 5 días antes o 2 después del parto.

- Recién nacidos prematuros hospitalizados junto a recién nacidos cuya madre padeció varicela 5 días antes ó 2 después del parto, o existencia de un caso de varicela en la Unidad de Neonatología. Si los prematuros son de menos de 28 semanas de gestación o de peso inferior a 1.000 gr, deben recibir IgVZ independientemente de la situación inmunológica para la varicela de la madre. Si los prematuros son de más de 28 semanas de gestación, y su madre no tiene antecedentes de varicela o demostrada seronegatividad, deben también recibir la IgVZ. El uso de IgVZ en embarazadas susceptibles en caso de contacto claro con varicela no está indicada en España para evitar la enfermedad en la madre y los posibles efectos adversos en el feto. En estos casos se puede usar IgIV polivalente, a dosis de 400-500 mgr/Kg, aunque su eficacia no está demostrada.

La profilaxis potexposición con Ig intravenosa hiperinmune anti-varicela-zóster tiene un coste elevado y puede ser difícil de obtener con carácter urgente al estar sólo disponible a través de Medicamentos Extranjeros. La eficacia de las IgIV polivalente en la profilaxis postexposición de la varicela no ha sido bien evaluada pero teniendo en cuenta que su contenido en anticuerpos antivariela es similar e incluso muy superior a la de la Ig inespecífica IM y que la vía intravenosa ofrece ventajas farmacocinéticas, es razonable pensar que la administración de IgIV inespecífica a las mismas dosis que la Ig IM inespecífica, ofrezca al menos protección similar.

### ***Reacciones adversas IgIV***

Las cifras de reacciones no deseadas tras el uso de IgIV oscilan entre 5-15%. En general estas reacciones van a estar en relación con la velocidad de administración de la infusión. La fiebre, el dolor de cabeza, las mialgias, los escalofríos, las náuseas y vómitos son los síntomas más frecuentes y en general desaparecen sin un tratamiento específico. Pueden existir reacciones más severas con compromiso del estado general, como hipotensión, taquicardia, y fenómenos tromboembólicos, incluso reacción meníngea con pleocitosis moderada e insuficiencia renal, y una reacción anafiláctica. La causa de estos eventos es desconocida. Pueden ocurrir reacciones anafilácticas en los niños con déficit de IgA debido a la formación de anticuerpos anti-IgA por el receptor en una administración previa de IgIV.

No es posible que se transmitan infecciones por la administración de estos preparados debido a los controles que se usan en su fabricación.

### ***Precauciones para su uso***

- En los pacientes con reacciones adversas previas a las inmunoglobulinas, se debe usar hidrocortisona a dosis de 1-2 mg/kg por vía intravenosa treinta minutos antes de la administración de las inmunoglobulinas. Los antihistamínicos o la aspirina también pueden ser eficaces en estos casos.
- Se debe estar preparado para la administración de adrenalina en caso de una reacción anafiláctica.
- Las reacciones adversas se pueden minimizar disminuyendo la velocidad de infusión, o el volumen total.
- En los enfermos graves con compromiso cardiaco y que deben recibir altas dosis de IgIV, tienen mayores posibilidades de tener alteraciones cardiovasculares, como hipotensión arritmias y fallo cardiaco.

### **Intervalos de tiempo necesarios entre la administración de inmunoglobulinas o productos que las contengan y vacunas con virus vivos**

No se deben administrar conjuntamente vacunas con microorganismos vivos e inmunoglobulinas o hemoderivados que las contengan, salvo en el caso de la vacuna de polio oral, de la fiebre amarilla y de la fiebre tifoidea.

El intervalo que debe haber entre la administración de una vacuna de virus vivos y la posterior de inmunoglobulinas es de 2 semanas.

Si la administración de inmunoglobulinas es anterior a la vacunación con vacuna de virus vivos (sarampión y varicela) los intervalos dependen fundamentalmente de la dosis de IgG administrada (ver capítulo 3j, tablas 1, 2 y 3).

**Tabla 10. Dosis, tipos, intervalos de aplicación y vías de administración de las inmunoglobulinas**

Enfermedad prevenible	Tipo Ig	Dosis Ig	Intervalo de aplicación desde el contacto	Vía
<b>Hepatitis A</b>	Polivalente	0,02 ml/Kg	14 días	IM
<b>Hepatitis B</b>	Específica	RN: 0,5 ml/Kg Resto: 0,06 ml/Kg	< 12 horas < 72 horas	IM
<b>Sarampión</b>	Polivalente	Sanos: 0,25 ml/Kg ID: 0,50 ml/Kg	< 6 días	IM
<b>Tétanos</b>	Específica	250 U	Lo más precoz posible	IM
<b>Varicela</b>	Específica Polivalente	125 U/10Kg 400 mg/Kg/dosis	< 4 días	IM/IV IV
<b>Rabia</b>	Específica	20 U/Kg/dosis	Lo más precoz posible	IM
<b>VRS</b>	Específica	750 mg/Kg	Estación VRS	IV

Ig: inmunoglobulina  
IV: intravenoso

VRS: virus respiratorio sincitial  
ID: inmunodeprimidos

IM: intramuscular  
RN: recién nacido

## Antitoxinas

Las antitoxinas son soluciones de anticuerpos obtenidos de suero de animales inmunizados con un antígeno específico, como por ejemplo la toxina botulínica, la toxina diftérica, o la toxina tetánica. Las respectivas antitoxinas son usadas en el tratamiento del botulismo, y la difteria respiratoria, porque la antitoxina tetánica solo es usada si no se dispone de inmunoglobulina tetánica, al igual que la antitoxina de la rabia que ha sido sustituida por la inmunoglobulina antirrábica.

Los preparados existentes (tabla 11) derivan del suero de caballos. Las globulinas séricas obtenidas son fraccionadas y concentradas usando sulfato de amonio, y sometidos a un proceso de digestión enzimática con el fin de disminuir su potencial reactogenicidad frente a proteínas extrañas.

Estos productos derivados de animales tienen un potencial riesgo para los receptores humanos y por lo tanto deben ser usados solo en las indicaciones precisas y cuando no sea posible hacer uso de Ig humanas. En principio se reservan para el botulismo y la difteria.

**Tabla 11. Tipos de antitoxinas-antisueros. Usos terapéuticos**

Antitoxina/antisuero	Nombre	Uso terapéutico
Antitoxina tétanos (equina)	TAT	Prevención/tratamiento tétanos cuando no existe disponible IgTétanos
Antitoxina diftérica (equina)	DAT	Tratamiento difteria
Antitoxina botulínica (equina)		Tratamiento botulismo
Latrodectus m. antiveneno (equino) Crotalidae polivalente antiveneno (equino) Crotalidae polivalente IG (equina)		Tratamiento de la picadura de araña (viuda negra) Tratamiento de la mordedura de diversas serpientes
Digoxina inmune Fab (ovina)	Digibind DigiFab	Intoxicación digital
Linfocito/timocito Ig (equino) Linfocito/Timocito Ig (conejo)	Equine-ATG Atgam Rabbit-ATG hymoglobuline	Inmunosupresión

Modificada de Stiehm R et al en Passive Immunization en Pediatric Infectious Diseases fifth edition 2004

Las reacciones adversas que se producen pueden ser muy severas y es posible que el receptor pueda tener una reacción de anafilaxia. Por este motivo hay que tener mucha precaución en la administración de estos preparados y en especial en los pacientes con historia de asma y rinitis alérgica.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser de 4 tipos:

1. Anafilaxia
2. Fiebre moderada de inicio brusco y precoz
3. Urticaria, artritis, adenopatías y fiebre, más tardías (horas o días)
4. Reacciones tardías de presentación variada (neuritis periférica, nefritis, Síndrome de Guillain Barré y miocarditis)

En todos los pacientes hay que hacer un test de tolerancia previo por un prick que debe ser hecho con precauciones en el medio hospitalario y disponiendo de adrenalina para atajar la posible reacción anafiláctica. Si el test demuestra sensibilización a la proteína animal se puede hacer una desensibilización antes de evaluar la administración del preparado. Un test negativo no es garantía de no reactividad al utilizar estos preparados.



Su administración debe ser hecha habitualmente por vía intramuscular y es necesario que el niño permanezca en observación, al menos una hora por si se produce una reacción grave. En ocasiones en las que se requiere una elevada concentración de anticuerpos en sangre se puede administrar por vía intravenosa. Esto puede ser necesario en caso de un tétanos o una difteria grave. Se puede iniciar la administración de 0,5 ml de suero diluido en 10 ml de suero salino e infundirlo en vena con una duración de 5 minutos. Si en los siguientes 30 minutos no se produce ninguna reacción se hace una dilución 1:20 y se administra a una velocidad no superior a 1ml/minuto.

Si el prick es positivo o existe una sensibilización al animal de donde proviene el suero, y no hay otra alternativa que administrar el suero, es necesario que con adrenalina “cargada”, se proceda a la desensibilización del niño. Se debe hacer en un lugar cercano a una unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y consiste, con intervalos de 15 minutos, administrar dosis progresivas del suero hasta comprobar la tolerancia.

## Anticuerpos Monoclonales

Son anticuerpos con una gran especificidad que se fabrican de forma ilimitada en el laboratorio de inmunología y que son el resultante de la fusión de un linfocito B con células tumorales de estirpe B, dando lugar a unas células tumorales llamadas hibridoma. Por lo general se trata de células B del bazo del ratón estimulado con el antígeno para el que se necesitan anticuerpos monoclonales, y fusionándolo con células tumorales murinas. Se seleccionan de todos estos hibridomas los que no tengan nada más que un clon, estudiando los que tengan, por afinidad y especificidad, mayor capacidad de producir los anticuerpos deseados. De este hibridoma se producen en el laboratorio los anticuerpos monoclonales deseados en las cantidades necesarias que tendrán la misma especificidad, y el mismo isotipo, alotipo e idiotipo. Solo será posible que reconozca un solo antígeno.

### VENTAJAS

Una vez conseguido se puede fabricar de forma indefinida y siempre con las mismas características y afinidades por el antígeno, su especificidad para un solo epítipo permite estandarizar métodos de tratamiento.

## INCONVENIENTES

Se trata de hibridomas de ratón ya que no se consiguen de células humanas que sean adecuados y duraderos.

En los que se usan con fines terapéuticos se deben utilizar dos hibridomas por fenómenos de modulación antigénica.

En algunas ocasiones tienen reacción cruzada con epítomos de moléculas que no tiene relación con el antígeno seleccionado.

En definitiva son mayores las ventajas que los inconvenientes por lo que estos anticuerpos monoclonales son un avance importante para el diagnóstico y el tratamiento

## ANTICUERPO MONOCLONAL FRENTE AL VRS

Dentro del capítulo de la prevención de enfermedades infecciosas existe un anticuerpo monoclonal que ha supuesto un avance importante para la prevención de la infección por el virus Respiratorio Sincitial en especial en niños de riesgo para esta patología.

Palivizumab (*Synagis*) se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado frente al VRS que se ha demostrado eficaz en controlar la morbilidad de la infección por este virus en grandes prematuros con patología respiratoria grave, y niños afectados de cardiopatías congénitas complejas que en la estación propia de la infección VRS (noviembre-marzo) en nuestra latitud, consiguen evitar la infección grave por este virus.

Las **indicaciones** de la Sociedad Española de Neonatología son:

- Niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar que hayan necesitado tratamiento en los 6 meses anteriores a la estación VRS.
- Niños prematuros de 28 semanas de gestación o menos sin enfermedad pulmonar que tengan 12 meses o menos al inicio de la estación VRS.
- Niños nacidos entre las 28 y las 32 semanas de gestación sin enfermedad pulmonar crónica y que tengan menos de 6 meses al inicio de la estación VRS.
- Niños valorados individualmente nacidos entre las 32 y 35 semanas de gestación y que en el momento del inicio de la estación VRS tengan menos de 6 meses.

- Niños menores de 2 años afectados de cardiopatía congénita grave hayan sido o no intervenidos siempre que no se le haya practicado una corrección completa.

Otras posibles indicaciones:

- En epidemias nosocomiales en unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos o unidades de Neonatología.
- Enfermos de Fibrosis Quística menores de 2 años.

**Dosis:** 15 mg/kg/dosis administrada mensualmente por vía intramuscular y durante la temporada VRS. Palivizumab debe ser conservado en frigorífico entre 2°-8 °C en su envase original. El vial de 100 miligramos debe ser reconstituido con 1 ml de agua estéril para inyección. Debe estar la solución a temperatura ambiente durante 20 minutos, debiéndose administrar dentro de las seis horas tras su reconstitución. Palivizumab está contraindicado en niños con antecedentes de reacción alérgica grave a los componentes de este producto. No se han descrito interacciones con ninguna medicación. En principio no se debe administrar a la mujer embarazada, aunque no se ha demostrado daño para la madre o para el feto.

Otros anticuerpos monoclonales usados para enfermedades no infecciosas se pueden ver en la tabla 12.

**Tabla 12. Otros anticuerpos monoclonales y sus indicaciones**

Anticuerpo Monoclonal	Nombre comercial	Uso terapéutico
<b>Muromonab (antiCD3)</b>	OKT3	Tratamiento Inmunosupresión
<b>Doclizamab (Anti IL-2R)</b>	Zenapax	Tratamiento Inmunosupresión
<b>Basilimab (anti-IL-2R)</b>	Simulect	Tratamiento Inmunosupresión
<b>Infliximab (AntiTNF-)</b>	Remicade	Tratamiento de: Artritis reumatoide Enfermedad inflamatoria crónica
<b>Abcisimab (antiGPIIb/III)</b>	ReoPro	Prevención trombosis
<b>Palivizumab (anti VRS-F)</b>	Synagis	Prevención Virus Respiratorio Sincitial
<b>Otros</b>		Linfomas/Leucemias/Cáncer mama

Modificada de Stiehm R et al en Passive Immunization en Pediatric Infectious Diseases fifth edition 2004.

## Bibliografía

- Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes, A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996; 98: 1127-1131.
- American Academy of Pediatrics Passive immunization. En Pickering, LK (ed.): 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 25<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2000, pag. 41-53.
- American Academy of Pediatrics: Varicella-zoster infections. En Pickering, LK (ed.): 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 25<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2000, pag. 624-638.
- Calvelli TA, and Rubenstein A: Intravenous gamma globulin in infant acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986. 5 (Supl.): 207-210.
- Canadian Immunization Guide 2002 Sixth edition. Passive Immunizing Agents 242-250.
- Centers from Disease Control and Prevention: General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43 (RR-1):1-38.
- Centers from Disease Control and Prevention: combination vaccines for children 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.
- Chung WK, Yoo JY, Sun HS, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: A comparison between the efficacy of passive and passive active immunization in Korea. *J. Infect. Dis.* 1985; 151: 280-286.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Inmunoterapia pasiva. Plan de actualización en vacunas 2003. Tomo 3.
- Ellis EF, and Henney CS: Adverse reactions following administration of human gammaglobulin. *J. Allergy* 1969; 43: 45-54.

- Figueirido MA, Medina MT, Boimorto R, Gómez de la Concha E. Antígenos y anticuerpos en Inmunología IDEPSA Madrid 1992: 36-49.
- Hypogammaglobulinemia in the United Kingdom. Summary report of a Medical Research Council working-party. *Lancet* 1969. 1: 163-169.
- Krugman, S., and Ward, R.: Demonstration of neutralizing antibody in gamma globulin and re-evaluation of the rubella problem. *N. Engl. J. Med.* 1958. 259: 16-19.
- Manual de Vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Madrid 2 ed. 2001, 479-505.
- Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, an humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 223-31.
- Stiehm ER, Keller MA. Passive Immunization. En *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Figini RD et al 5<sup>th</sup> ed. PH 2004. 3182-3220.
- World Health Organization: WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique, part 1. En *Guide for Rabies Post-Exposure Treatment* Geneva World Health Organization 1997, 1-10.

### 3.h. Contraindicaciones de las vacunas

JAVIER DíEZ DOMINGO

#### Introducción

En la actualidad existen muy pocas contraindicaciones de las vacunas ya que cada vez se utilizan antígenos más purificados, y se ha demostrado que muchas de las contraindicaciones clásicas, que estaban basadas en consideraciones teóricas, no se han confirmado en la práctica. Sin embargo hay un gran número de falsas contraindicaciones para vacunar que están en el acervo cultural tanto de la población como de algunos profesionales.

El mantenimiento de las falsas contraindicaciones aumenta las oportunidades perdidas de vacunación y por tanto baja las coberturas vacunales.

Es fundamental la diferenciación entre precauciones y contraindicaciones de las vacunas. La contraindicación señala que una vacuna no debe administrarse, por el contrario una precaución señala una situación en la cual una vacuna puede estar indicada si después de considerar detenidamente el beneficio de la vacunación del individuo supera el riesgo individual.

Una vacuna estará contraindicada (tabla 1) cuando el beneficio previsible para el individuo es inferior al riesgo de contraer la enferme-

**Tabla 1. Limitaciones, precauciones y verdaderas contraindicaciones de las vacunas**

#### **Verdaderas contraindicaciones de las vacunas**

- Vacunas parenterales de virus vivos en embarazadas.
- Vacunas de virus vivos en inmunodeprimidos.
- Vacuna de polio oral en convivientes con inmunodeprimidos.
- Hipersensibilidad o reacción alérgica grave a una vacuna previa, o a algún componente de la vacuna.
- Rango de edad fuera de lo establecido.

#### **Limitaciones y precauciones de la vacunación**

- Vacunas inactivadas en sujetos con inmunodeficiencias.
- Reacción adversas grave a una dosis previa de la vacuna de la tos ferina (excepto encefalopatía aguda en los 7 días siguientes a la vacuna).
- Enfermedad aguda infecciosa moderada o grave.

dad, o bien cuando por la edad o por el estado del paciente se prevea una respuesta inmunológica escasa o nula.

## Contraindicaciones por edad

La edad a la que se deben administrarse las vacunas debe seguirse estrictamente de las recomendaciones. El recién nacido tiene un sistema inmunitario inmaduro, y presenta frecuentemente anticuerpos transmitidos transplacentariamente, por ello la respuesta a algunos antígenos está comprometida. Tal es el caso de la vacuna de la tos ferina, que administrarla en los primeros días de vida no provoca seroconversión, y puede, además, inducir tolerancia a dosis posteriores.

La vacuna del sarampión está desaconsejada antes de los 12 meses de vida ya que anteriormente genera una respuesta inmunitaria deficiente por interferencia con los anticuerpos maternos. Si por necesidades epidemiológicas se administra con anterioridad se deberá dar una nueva dosis en el segundo año de vida y posteriormente la revacunación.

Asimismo hay vacunas que no deben administrarse pasada una determinada edad, como la vacuna de polisacáridos conjugados frente a neumococo la cual se ha mostrado poco eficaz por encima de los 5 años de vida.

## Embarazo

En el embarazo están contraindicadas todas las vacunas de virus vivos por el peligro potencial de que infecten al embrión o al feto y provoquen lesiones del desarrollo, si bien nunca se ha demostrado una fetopatía por vacunas, incluso habiéndose vacunado por error frente a la rubéola, que es el virus habitual más teratogénico.

Las únicas vacunas de virus vivos donde el embarazo no es una contraindicación son la vacuna de la polio oral y la antitífica.

Las vacunas de toxoides están indicadas en la embarazada si previamente no ha estado vacunada, sobre todo la vacuna antitetánica, ya que de esta forma se previene el tétanos neonatal.

Otras vacunas indicadas en la embarazada son la vacuna antigripal (a partir del segundo trimestre de embarazo), la vacuna de la hepatitis B y la vacuna de polisacáridos frente al neumococo.

## Inmunodeficiencias

Las vacunas con gérmenes vivos pueden ser peligrosas en los niños con inmunodeficiencias ya que aunque estén atenuados se pueden replicar de forma incontrolada y provocar enfermedades graves. Se han descrito incluso muertes por sarampión, poliomielitis o viruela vacunal en estos niños. Por tanto estas vacunas están totalmente contraindicadas.

La administración de vacunas a los niños inmunodeprimidos generalmente no son efectivas por estimular una escasa respuesta inmunológica o de corta duración. Sin embargo la reactogenicidad, cuando se trata de vacunas inactivadas, es similar a la que tienen los niños normales.

## Inmunoterapia

Los preparados con inmunoglobulinas inespecíficas tienen anticuerpos frente a los microorganismos más frecuentes en las vacunas, por lo que la vacunación inmediatamente después de haberlas recibido evita una respuesta inmune adecuada. En sentido estricto la administración de una vacuna tras la inmunoterapia no es una contraindicación, sino que más bien será una vacunación ineficaz.

## Reacción adversa grave a una dosis previa de vacuna

Estas son contraindicaciones clásicas fundamentalmente de la fracción pertúsica de la DTPa. Hoy se consideran únicamente limitaciones para la vacunación, es decir que se deberá valorar los beneficios y los riesgos ante la administración de una nueva dosis de tos ferina:

- Encefalopatía aguda (convulsiones de repetición, alteración de la conciencia o signos neurológicos locales) en los siete días siguientes a la vacuna. Esta es la única que persiste como contraindicación clara de nueva dosis de vacuna de tos ferina.
- Convulsiones afebriles en los tres días siguientes a la vacuna.
- Llanto, con grito, de más de tres horas de duración, en las primeras 48 horas.
- Síndrome de hipotonía e hiporrespuesta en las primeras 48 horas.
- Fiebre superior a 40,5 °C en las primeras 48 horas.



## Hipersensibilidad o reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna

Una reacción anafiláctica a una dosis de vacuna contraindica la revacunación con la misma vacuna. El problema aparece aquí con la utilización de las vacunas combinadas, donde no sabremos si la reacción anafiláctica se ha debido a uno de los componentes o a los conservantes, dificultando completar el calendario de vacunación de todas las vacunas incluidas en la combinación.

Se debe también valorar la administración de una vacuna cuando haya historia de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna. En general, los componentes más alergénicos son las proteínas del huevo, los antibióticos (neomicina y estreptomycin), tiomersal y las gelatinas usadas como estabilizantes. En la primovacunación es muy difícil que un niño haya tenido contacto con alguna de estas sustancias, y la historia de hipersensibilidad se debe buscar en niños mayores.

Los sujetos con alergia al huevo pueden recibir la vacuna triple vírica ya que se cultiva en huevos embrionados, y la cantidad de proteínas es mínima. Además, en estudios prospectivos de vacunación con triple vírica a niños con alergia al huevo se ha visto que cuando ocurre una reacción alérgica es debido a alergia a las gelatinas que se usan como estabilizantes. Caso diferente es la vacunación de estos niños con vacuna de la gripe, donde la cantidad de proteína de huevo es mucho mayor, y por tanto se contraindica la vacuna.

## Enfermedad infecciosa aguda

Las vacunas están contraindicadas durante las infecciones agudas moderadas y graves y en el periodo de convalecencia. En caso de fiebre elevada se retrasará la vacunación ya que puede ser el comienzo de una enfermedad más grave y la vacuna supone someter al organismo a un esfuerzo complementario, y sobre todo porque podría llevar a error de que la enfermedad grave ha sido causada por la vacunación.

Una diarrea aguda es contraindicación de vacunar únicamente con la polio oral en algunos países, como el Reino Unido por la posibilidad de que la multiplicación viral se reduzca. En los EE.UU., sin embargo, no se acepta como contraindicación ya que no se ha demostrado en la práctica una peor respuesta inmune.

No debe llevar a equívoco la presencia de enfermedades infecciosas banales tales como catarros de vías altas, diarreas leves o fiebre leve o moderada, donde la infección no interfiere con la seroconversión.

### **Transtornos neurológicos y otras enfermedades**

Una encefalopatía progresiva parece que es una indicación de retrasar la vacuna de la tos ferina hasta que la naturaleza del trastorno haya sido establecida. Se incrementa en estos casos la incidencia de convulsiones postvacunales.

Las dermatosis severas son contraindicación dudosa de vacunar con BCG por la posibilidad de diseminación.

### **Contacto con personas inmunodeprimidas**

Los niños sanos que conviven con personas inmunodeprimidas no deben recibir la vacuna de la polio oral por la posibilidad de contagiarlas a través de los virus vivos que se eliminan por las heces. No es contraindicación de vacunar con otras vacunas de virus vivos como sarampión, rubéola o parotiditis ya que los virus de estas vacunas no se transmiten.

### **Falsas contraindicaciones de las vacunas**

Las falsas contraindicaciones de la vacuna es la mayor fuente de desaprovechar oportunidades de vacunar, es decir de no vacunar en la consulta un niño que por edad le corresponde una dosis. Asimismo se ha demostrado que es una fuente importante de pérdidas de vacunación. Hay que insistir en la importancia de desterrar estos errores.

En la tabla 2 se muestran las falsas contraindicaciones más frecuentes. De destacar la presencia de enfermedades infecciosas banales o moderadas, con o sin fiebre (catarros, diarreas banales, etc.) que no incrementa los efectos adversos, ni prolongan los síntomas de la enfermedad que padece, y se modifica la respuesta inmunitaria frente a la vacuna.

El recién nacido pretérmino presenta una respuesta inmunitaria similar a los niños pretérmino en la misma edad cronológica para la mayoría de las vacunas consideradas en el calendario vacunal. En estos niños únicamente se tendrán en cuenta algunas consideraciones: la vacuna de la polio será la inactivada si a los dos meses está todavía hos-

**Tabla 2. Falsas contraindicaciones de la vacunación**

- 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 con una embarazada.
- Lactancia materna.
- Antecedentes familiares de convulsiones.
- Antecedentes familiares de acontecimientos adversos postvacunación.
- Malnutrición.
- Tratamiento de desensibilización alérgica.
- Vacuna triple vírica en alérgicos al huevo.
- Altas temperaturas o meses de verano.

pitalizado, 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 los niños de peso inferior a 2.000 g, excepto si la madre es portadora del antígeno de superficie, en cuyo caso se administrará al nacimiento y al mes de vida para protegerlo del alto riesgo de infectarse.

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Inmunización activa y pasiva. En: Pickering LK, ed [Ed. Esp]. Red Book: 2003 Report of the Comité on infectious diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 3-79.
- Aristegui J, ed. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo editorial. 2004.
- Centers for Diseases 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 (NºRR-2): 1-34.
- Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones 2002. Vacunas combinadas. Disponible en: <http://www.vacunas.net/guia2002/capitulo2.htm#5>
- Plotkin SA, Orenstein WA eds. Vaccines 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- Salleras L, ed. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones, 2ª edición. Barcelona: Masson 2003.

### 3.i. Seguridad de las vacunas. Farmacovigilancia

HÉCTOR S. IZURIETA, FRANCISCO GIMÉNEZ SÁNCHEZ,  
SOJU CHANG, ROBERT BALL Y PILAR DIEGO SANZ

## 1. RIESGOS Y BENEFICIOS DE LAS VACUNAS

Si se exceptúa el agua potable, no existe ninguna otra modalidad, ni siquiera los antibióticos, que haya reducido tanto la mortalidad como las vacunas[1]. Gracias a las vacunas se ha erradicado la viruela del mundo, se ha interrumpido la transmisión de la poliomielitis y sarampión por el virus salvaje en el hemisferio occidental y se han controlado al menos 8 grandes enfermedades: difteria, tétanos, fiebre amarilla, tos ferina, infección por *Haemophilus influenzae* tipo b, parotiditis y rubéola [1-3].

Sin embargo, las vacunas, como todos los demás medicamentos, pueden producir efectos secundarios. La mayoría de las personas vacunadas o bien no experimentan complicaciones o sólo presentan reacciones leves, del tipo de fiebre o molestias en el lugar de inyección. Excepcionalmente, se observan efectos secundarios más graves [4]. Las ventajas de la vacunación comprenden la protección frente a la enfermedad sintomática, mejorar la calidad de vida y productividad y evitar la muerte, así como beneficios generales para la sociedad en su conjunto. Estos beneficios sociales consisten en la creación y el mantenimiento de la inmunidad colectiva frente a las enfermedades contagiosas, evitar brotes de enfermedad y la disminución de los costes sanitarios. Por consiguiente, las recomendaciones sobre las pautas de vacunación deben sopesar la evidencia científica de los efectos beneficiosos para la persona y la sociedad frente a los posibles costes y riesgos de los programas de vacunación [5].

El balance relativo entre beneficios y riesgos puede cambiar a medida que se controlen o erradiquen las enfermedades. Por ejemplo, la transmisión del poliovirus salvaje se ha interrumpido desde el año 1979 en los Estados Unidos. Los únicos casos de poliomielitis parálitica notificados desde entonces han sido causados por la vacuna, que contiene

virus vivos atenuados de la poliomielitis y se administra por vía oral (VOP). En 1999, para eliminar el riesgo de poliomielitis vacunal, se recomendó el uso exclusivo de la vacuna de polio con virus inactivados (VIP) como vacunación sistemática en los Estados Unidos [6]; a partir de ese momento, dejó de utilizarse la VOP. Para la vacunación de rutina en los Estados Unidos. Sin embargo, debido a su coste más bajo y a su mayor capacidad para inducir inmunidad intestinal y evitar la propagación entre los contactos cercanos, la VOP ha continuado como vacuna preferida en muchas regiones del mundo donde sigue circulando el virus salvaje de la polio[5].

Los programas eficaces de vacunación se siguen, a menudo, de descensos espectaculares y duraderos en la transmisión de las enfermedades, de tal modo que las nuevas generaciones desconocen la amenaza de la enfermedad en cuestión y su experiencia se basa, más bien, en los efectos adversos producidos por la vacunación. En el hemisferio occidental, por ejemplo, no existe circulación de los virus salvajes de la polio desde 1991 ni del sarampión desde 1999 [2,5]. Hasta que se logre su erradicación mundial, la amenaza de reintroducción de estos virus persiste. Cuando no hay una transmisión conocida de la enfermedad, algunas personas o grupos pueden preferir evitar los efectos adversos conocidos y la incertidumbre de los efectos adversos que podría inducir la vacuna evitando vacunarse. De esta manera, ponen toda la comunidad a riesgo de sufrir un brote. Hasta que se logre erradicar la poliomielitis y el sarampión del mundo, es imprescindible continuar vacunando a la población contra estos virus y conseguir una amplia cobertura con la vacunación.

## 2. MÉTODOS PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS UNA VEZ COMERCIALIZADAS

Las vacunas se preparan con las normas más exigentes de seguridad porque suelen administrarse a personas sanas (frecuentemente niños) para prevenir enfermedades infecciosas contra las que podrían verse expuestos en un futuro y no para tratar enfermedades o trastornos ya establecidos. Sin embargo, las vacunas, como cualquier fármaco, pueden producir efectos adversos [7]. La preocupación por la seguridad de las vacunas puede disminuir la aceptación pública de las mismas y aumentar, en consecuencia, las tasas de enfermedades infecciosas [7]. La

ley exige, para conceder la autorización de comercialización de una vacuna, años de investigación. En muchos países, una vez que empiezan a utilizarse las vacunas, se efectúa un seguimiento que permite evaluar de forma continua su seguridad y eficacia.

Para establecer la seguridad de una determinada vacuna se siguen varias fases: investigación y análisis preclínicos en animales y ensayos clínicos en humanos previos a la autorización de comercialización, y evaluaciones post-comercialización, incluyendo estudios epidemiológicos.

Aunque los datos de los ensayos clínicos (que son estudios controlados) suelen ser los de mayor calidad a la hora de medir la seguridad de las vacunas, éstos tienen limitaciones (p. ej., el tamaño insuficiente de la muestra para detectar los eventos adversos raros, su duración limitada para reconocer los eventos adversos acumulativos o aquellos que aparecen un cierto tiempo después de la vacunación, y la población vacunada que no necesariamente representa a la población que recibirá la vacuna después de su comercialización). Esto, sumado a la necesidad de saber si los eventos adversos observados se deben realmente a las vacunas, han motivado el uso de otros métodos para detectar y evaluar la posible relación causal entre las vacunas y algunos eventos adversos raros una vez autorizada la comercialización. Entre éstos se encuentran estudios clínicos adicionales que, a veces, el fabricante debe llevar a cabo como condición para la autorización de comercialización de una determinada vacuna (denominados en ocasiones estudios de *fase IV*), la vigilancia activa y pasiva de los eventos adversos inesperados tras la autorización y los estudios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio necesarios para evaluar los problemas de seguridad que puedan surgir después de utilizar la vacuna ampliamente.

#### **ESTUDIOS DE FASE IV**

En general, estos estudios se diseñan para centrarse en aquellos aspectos que pueden haber surgido durante los ensayos clínicos que se realizan antes de la autorización de una vacuna así como para identificar eventos adversos inesperados no conocidos de antemano. Estos estudios suelen efectuarse en los primeros años después de la comercialización de una vacuna; esta información debe presentarse oportunamente a las autoridades sanitarias y a los grupos asesores sobre vacunación.

## FARMACOVIGILANCIA DE LAS VACUNAS

Además de los estudios de fase IV, previstos antes de la autorización, la farmacovigilancia de las vacunas después de su comercialización se basa, asimismo, en la identificación de los posibles efectos adversos de la vacuna. Esto se suele hacer a través de un sistema de notificaciones espontáneas de eventos adversos que se envían a los fabricantes de las vacunas o a las autoridades sanitarias. Subsecuentemente, se evalúan estas “señales” y su posible asociación causal con la vacuna. En los Estados Unidos, la vigilancia sistemática de los eventos adversos ocurridos después de la vacunación se basa en el sistema VAERS (sistema de vigilancia de eventos adversos de la vacunación) gestionado conjuntamente por la FDA (Food and Drug Administration) y el CDC. VAERS recibe de 10.000 a 16.000 notificaciones anuales de eventos adversos; alrededor del 10 al 15% son graves (definido como eventos que puedan causar la muerte, hagan necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzcan invalidez o incapacidad permanente o significativa, den lugar a una anomalía o malformación congénita, o eventos que requieran una intervención médica inmediata para prevenir alguno de los efectos anteriores). La información sobre VAERS, sobre seguridad de las vacunas, la base de datos de VAERS, su formulario y el procedimiento para notificación directa por internet se pueden consultar en las páginas web siguientes: [www.vaers.org](http://www.vaers.org); [www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm](http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm); o en [www.cdc.gov/nip](http://www.cdc.gov/nip).

## UTILIDAD DE LOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA PASIVA

Los sistemas de farmacovigilancia pasiva, como VAERS, no rastrean activamente los eventos adversos que puedan ocurrir después de la vacunación sino que se basan en las notificaciones de los profesionales sanitarios, los pacientes y sus padres y otras partes interesadas. VAERS ayuda a detectar los eventos adversos desconocidos, vigilar las reacciones conocidas, identificar posibles factores de riesgo y problemas potenciales en los lotes de las vacunas (eventos adversos relacionados con lotes específicos de una vacuna determinada). Las prioridades para el análisis de los datos de VAERS incluyen los eventos adversos notificados con las vacunas recién comercializadas, las cuestiones que resultan especialmente relevantes para el público o las autoridades sanitarias, y los eventos adversos raros difíciles de detectar en los ensayos clínicos o en

estudios controlados post-comercialización. Otras prioridades que se tienen en cuenta al analizar los datos de VAERS incluyen describir la diversidad de presentaciones clínicas de los eventos adversos e investigar posibles factores de riesgo así como la fisiopatología. Además, los médicos de la FDA revisan inmediatamente todas las notificaciones de eventos adversos graves y de muertes ocurridos tras la vacunación. Periódicamente se elaboran informes sobre los datos de farmacovigilancia específicos de cada vacuna donde se describen los eventos adversos notificados y se evalúan patrones inesperados de trastornos clínicos que pudieran indicar una relación causal entre la vacuna y el trastorno.

### **LIMITACIONES DE LOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA PASIVA**

Las limitaciones de los sistemas de farmacovigilancia que dependen de la notificación espontánea de eventos adversos comprenden la falta de verificación de los diagnósticos notificados, la falta de criterios diagnósticos consistentes para los casos notificados, la gran variedad en la calidad de los datos, la subnotificación, la ausencia de un denominador poblacional y la falta de un grupo control sin vacunar. A veces, se efectúa un seguimiento intensivo para recoger sistemáticamente información como primera etapa en la evaluación de una señal sospechosa. Hay que explicar a los padres, pacientes, profesionales sanitarios y todas las demás personas preocupadas por la seguridad de las vacunas que los eventos adversos que puedan aparecer después de la administración de una vacuna pueden tener únicamente una asociación temporal con la misma pero no necesariamente son provocados por ella.

### **EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD**

La evaluación de la causalidad de los eventos adversos de las vacunas es compleja y exige la integración de los datos de laboratorio, estudios clínicos y observacionales. Por mucha información que se tenga sobre la seguridad de las vacunas, en numerosos eventos adversos que siguen a la vacunación, nuestro conocimiento es incompleto. En EE.UU., los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]), y los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health [NIH]) solicitaron al Instituto de Medicina (Institute of Medicine [IOM] de ese país que nombrara un



Comité independiente para revisar la seguridad de la vacunación. El Comité revisa la seguridad de la vacunación examinando la evidencia de datos biológicos y epidemiológicos actualizados que permitan determinar la causalidad, los mecanismos biológicos de los eventos adversos y su contexto social. El IOM aplica los siguientes criterios para determinarse si los datos disponibles demuestran que existe una asociación causal entre el evento adverso y la exposición a la vacuna: la fuerza de la asociación entre una determinada vacuna y el evento adverso en cuestión; la relación dosis-respuesta; la secuencia temporal compatible, la consistencia de la asociación entre diversos estudios, la especificidad de la asociación y su plausibilidad biológica [8]. Sobre la base de este análisis, y para cada tema de seguridad relacionado con la vacunación, las conclusiones del IOM pueden ser las siguientes: a) la evidencia prueba una relación causal entre la vacuna y el evento adverso, b) la evidencia favorece la existencia de una relación causal, c) la evidencia favorece rechazar la relación causal, d) la evidencia es insuficiente para admitir o rechazar una relación causal o, e) no hay evidencia de relación causal (tabla 1).

### 3. SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

#### REACCIONES LOCALES, SISTÉMICAS Y ALÉRGICAS

Todas las vacunas pueden causar reacciones adversas [5]. La clave para prevenir la mayoría de las reacciones adversas graves consiste en leer el prospecto de la vacuna u otras fuentes de información sobre contraindicaciones y precauciones antes de administrarla. Como ocurre con otros fármacos, las vacunas pueden inducir una serie de efectos adversos entre personas sin ningún antecedente predisponente. A continuación se indican las reacciones adversas más importantes:

##### *a. Reacciones locales severas*

Las reacciones locales suelen ser las menos graves y las más comunes. No obstante, pueden aparecer abscesos después de la vacunación que, en ocasiones, requieren intervención quirúrgica. Asimismo, puede desarrollarse una celulitis, si bien la mayoría de las reacciones locales imputadas a la celulitis probablemente son, en realidad, reacciones inflamatorias. Algunas vacunas (p. ej., DTP, DtaP) producen reacciones locales en función del número de dosis administradas. Las reacciones loca-

les se pueden acentuar tras la exposición a dosis posteriores de una misma vacuna o al reducirse el intervalo de administración entre las dosis de la vacuna (p. ej., DTP, DTaP, vacuna polisacárida de neumococo, TT). Aunque raros, se han descrito casos de tumefacción extensa de las extremidades [9]. Pese a que la mayoría de estas tumefacciones extensas de las extremidades se ha relacionado con el componente pertusis (tos ferina), esta complicación puede ocurrir con la mayoría de las vacunas. La tumefacción extensa de las extremidades afecta a personas de cualquier edad y sexo, puede asociarse con otros signos inflamatorios y en general remite sin secuelas permanentes. Aunque los factores relacionados con la técnica de inyección podrían contribuir, no se ha detectado ningún factor de riesgo específico [9].

### ***b. Reacciones sistémicas***

Las reacciones sistémicas (p. ej., fiebre, malestar general) son menos frecuentes que las locales [5].

Después de la vacunación puede ocurrir un síncope, sobre todo entre adolescentes y adultos jóvenes. En una publicación de revisión de los casos de síncope ocurridos tras la vacunación, se reportó que el 63% de los episodios sincopales tenían lugar en los 5 minutos siguientes a la administración de la vacuna y el 89% dentro de los 15 minutos siguientes a la vacunación [10]. Aunque los episodios sincopales sean poco frecuentes, han ocurrido y continúan ocurriendo traumatismos craneales graves como consecuencia de episodios sincopales causados por la vacunación. Por ello, algunos especialistas en vacunación recomiendan mantener en observación, si posible, a toda persona vacunada, durante 15-20 minutos después de la administración de la vacuna [5-6,10-11]. El CDC recomienda que, si ocurre un síncope, se mantenga la observación hasta que remitan los síntomas [5].

### ***c. Reacciones alérgicas graves***

La mayoría de las reacciones alérgicas que siguen a la vacunación son leves y desaparecen espontáneamente. Las reacciones alérgicas graves a la vacunación son raras, la anafilaxia es la más grave y la menos frecuente. El comienzo inmediato y la amenaza vital de una reacción anafiláctica requiere que los médicos y las instituciones donde se adminis-

tran las vacunas deban contar con los medios necesarios para el tratamiento urgente de toda persona que sufra una reacción anafiláctica.

La anafilaxia, por lo general, aparece a los pocos minutos de la administración de la vacuna. El IOM admite una relación causal con la vacuna triple vírica (vacuna contra el sarampión, rubéola y parotiditis), la hepatitis B, y los toxoides de la difteria y del tétanos (tabla 1). No obstante, el número de casos asociados a la vacuna parece ser pequeño [12,13]. En un estudio sobre anafilaxia que se hizo en una mutual de servicios médicos, Bohlke y cols. identificaron 5 posibles casos de anafilaxia asociada a las vacunas tras la administración de más de siete millo- nes y medio de dosis combinadas de diferentes vacunas, lo que supone un riesgo de anafilaxia de 0,65 casos por millón de dosis. Ninguno de estos episodios resultó mortal. Las vacunas administradas antes de estos episodios de anafilaxia fueron la triple vírica, hepatitis B, difteria-tétanos, difteria-tétanos-ferina, *Haemophilus Influenzae de tipo b* y la vacuna oral de la poliomielitis [14]. Se han descrito también episodios de anafilaxia tras administrar vacunas recién-comercializadas. Durante la farmacovigilancia post-comercialización de la primera vacuna antigripal viva atenuada de administración intranasal en los Estados Unidos, se notificaron a VAERS cuatro posibles casos de anafilaxia que ocurrieron en los primeros 20 minutos tras la administración de la vacuna [15]. Aunque es excepcional, se han descrito muertes atribuidas a anafilaxia después de la vacunación.

El alérgeno más común de las proteínas animales es la proteína del huevo, que se encuentra en las vacunas preparadas en huevos embrionados de pollo (vacuna antigripal, incluida la inactivada y la viva adaptada al frío, y vacunas contra la fiebre amarilla). En general, el CDC recomienda que las personas que pueden comer huevo o productos derivados pueden recibir vacunas que contengan la proteína del huevo, pero aquellos con antecedentes de alergia de tipo anafiláctico al huevo o a las proteínas del huevo no deberían recibir estas vacunas. Los virus de las vacunas del sarampión y de la parotiditis crecen en cultivos de fibroblastos de embrión de pollo [16]. Las vacunas contra la rubéola y la varicela se desarrollan en cultivos de células diploides humanas y el CDC recomienda que se pueden aplicar sin problemas a pacientes con antecedentes de alergia grave al huevo o a las proteínas del huevo. La reacción alérgica grave y poco frecuente que sigue a la vacunación contra el

sarampión o la parotiditis o la triple vírica no se relaciona, al parecer, con los antígenos del huevo, sino con otros componentes de la vacuna (p. ej., gelatina) [17-21]. La vacuna triple vírica, sus componentes y otras vacunas (p. ej. varicela), contienen gelatina hidrolizada como estabilizante [21].

Algunas vacunas contienen ínfimas cantidades de antibióticos u otros conservantes (p. ej., neomicina o tiomersal) a los cuales el paciente puede ser severamente alérgico. El CDC y otras instituciones recomiendan que se revise atentamente la información aportada en el prospecto de la vacuna antes de decidir si un paciente con este tipo de alergias (que son muy raras) puede recibir la vacuna [5].

## USO DE TIOMERSAL EN LAS VACUNAS

el tiomersal es un conservante mercurial que se utiliza desde 1930. Aunque algunas vacunas contienen niveles muy bajos de tiomersal (etilmercurio), últimamente su presencia se examina con lupa debido a su presencia en vacunas del esquema de inmunización infantil (tabla 1). Al revisar los eventos adversos, el IOM ha concluido que la evidencia actual favorece rechazar la relación causal entre el tiomersal y el autismo (tabla 1) [22]. El comité asesor mundial sobre la seguridad de las vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha concluido que no hay pruebas de la toxicidad directa del tiomersal contenido en las vacunas para los lactantes, niños o adultos expuestos. Este comité y otras agencias claves continúan recomendando el uso de vacunas con tiomersal [23].

En un reciente estudio retrospectivo de cohortes con más de 120.000 lactantes realizado utilizando las bases de datos de una mutual de servicios médicos (HMO), no se hallaron asociaciones significativas consistentes entre las vacunas que contenían tiomersal y alteraciones del desarrollo neural [24]. Sin embargo, dependiendo del esquema de vacunación, la formulación de la vacuna y el peso del lactante, la exposición acumulativa de los lactantes al mercurio contenido en el tiomersal durante el primer semestre de vida puede exceder las normas estadounidenses del organismo de protección ambiental (Environmental Protection Agency [EPA]) [25]. Desde mediados de 2001, las vacunas recomendadas para la vacunación sistemática de los niños estadounidenses se han fabricado sin tiomersal como conservante, o bien no contienen tiomersal o sólo contienen trazas. [5].

**TABLA 1: Evidencia de determinados acontecimientos adversos asociados a vacunas**

	No hay evidencia de relación causal	La evidencia es insuficiente para aceptar o rechazar la relación causal	La evidencia favorece rechazar la relación causal	La evidencia favorece aceptar la relación causal	La evidencia establece una relación causal
<p><b>Vacuna DTPw</b></p> <p><b>DTPw = difteria, tétanos y tos ferina de célula entera</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autismo<sup>1</sup>; según el ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) del CDC no tienen base científica las alegaciones de que la DTPw cause trastornos neurológicos más sutiles (del tipo de hiperactividad, trastornos del aprendizaje y autismo infantil) y trastornos degenerativos y progresivos del sistema nervioso central [52]. Además, la revisión del IOM de 2004 concluye que la evidencia favorece rechazar la relación causal entre las vacunas que contienen tioramersal y el autismo<sup>60</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningitis, aséptica<sup>1</sup></li> <li>Daño neurológico crónico<sup>1</sup></li> <li>Eritema multiforme/otro tipo de exantema<sup>1</sup></li> <li>Síndrome de Guillain-Barré<sup>1</sup>.</li> </ul> <p>La ACIP ha señalado que el riesgo de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) no aumenta entre los niños vacunados con DTPw [53].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia hemolítica<sup>1</sup></li> <li>Diabetes juvenil<sup>1</sup></li> <li>Problemas de aprendizaje y trastorno por déficit de atención<sup>1</sup></li> <li>Mononeuropatía periférica<sup>1</sup></li> <li>Trombocitopenia<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Espasmos infantiles</li> <li>Hipersarritmia<sup>1</sup></li> <li>Síndrome de Reye<sup>1</sup></li> <li>Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)<sup>1,8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalopatía aguda (incluida la encefalitis y la encefalomielitis)<sup>1</sup></li> <li>Shock y estados parecidos al shock<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anafilaxia<sup>1</sup></li> <li>Llanto inconsolable y prolongado (componente tos ferina)<sup>1</sup></li> <li>Muertes infantiles por anafilaxia (toxoides de la difteria y tos ferina de célula entera)<sup>8</sup></li> </ul>
<p><b>Vacuna DTPa</b></p> <p><b>DTPa = difteria, tétanos y tos ferina acellular</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)<sup>8</sup></li> </ul>			

<p><b>Vacunas DT/Td/toxoide tetánico</b></p> <p><b>DT = toxoide de la difteria-tétanos para uso pediátrico</b></p> <p><b>Td = toxoide de la difteria-tétanos para adultos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno convulsivo residual diferente a los espasmos infantiles<sup>2</sup></li> <li>• Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central<sup>2</sup></li> <li>• Mononeuropatía<sup>2</sup></li> <li>• Artritis<sup>2</sup></li> <li>• Eritema multiforme<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatías<sup>2</sup></li> <li>• Espasmos infantiles (sólo DT)<sup>2</sup></li> <li>• Muertes por SMSL (sólo DT)<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Guillain-Barré (la evidencia proviene del toxoide tetánico)<sup>2</sup></li> <li>• Neuritis braquial (la evidencia proviene del toxoide tetánico)<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia (la evidencia proviene del toxoide tetánico)<sup>2</sup></li> </ul>
<p><b>H. influenzae tipo b</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Guillain-Barré<sup>2</sup></li> <li>• Mielitis transversa<sup>2</sup></li> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Muertes por SMSL<sup>2,8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad invasiva por H. influenzae b de comienzo precoz (vacuna conjugada)<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad por H. influenzae b de comienzo precoz en niños de 18 meses o mayores tras recibir la primera vacunación contra Hib con la vacuna capsular no conjugada a polisacáridos (PRP)<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>
<p><b>Sarampión, parotiditis y rubéola</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéola:</li> <li>• Ninguna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéola:</li> <li>• Radiculoneuritis y otras neuropatías (cepa de la rubéola RA27/3)<sup>1</sup></li> <li>• Piñura trombocitopénica (cepa de la rubéola RA27/3)<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéola:</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéola:</li> <li>• Artropatía crónica<sup>1</sup>: aunque en el informe de IOM de 1991 se señalaba que la evidencia favorecía una relación causal entre la vacuna contra la rubéola y la artropatía crónica; en un extenso estudio retrospectivo de cohortes subsecuente no se halló ninguna evidencia de un riesgo aumentado de nuevas artropatías crónicas o trastornos neurológicos entre las mujeres que recibieron la vacuna contra la rubéola [54]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéola:</li> <li>• Artritis aguda (cepa de la rubéola RA27/3)<sup>1</sup></li> </ul>

	<p><b>Sarampión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Sarampión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía<sup>2</sup></li> <li>• Panencefalitis esclerosante subaguda<sup>2</sup></li> <li>• Trastorno convulsivo residual<sup>2</sup></li> <li>• Neuritis óptica<sup>2</sup></li> <li>• Mielitis transversa<sup>2</sup></li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré<sup>2</sup></li> <li>• Trombocitopenia<sup>2</sup></li> <li>• Diabetes mellitus insulino dependiente<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Parotiditis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía<sup>2</sup></li> <li>• Meningitis aséptica<sup>2</sup></li> <li>• Diabetes mellitus insulino dependiente<sup>2</sup></li> <li>• Esterilidad<sup>2</sup></li> <li>• Trombocitopenia<sup>2</sup></li> <li>• Anafilaxia<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Triple vírica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sordera neurosensorial<sup>2</sup></li> </ul>	<p><b>Sarampión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Sarampión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia (evidencia menos convincente que con triple vírica combinada)<sup>2</sup></li> </ul>	<p><b>Sarampión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte causada por infección por la cepa vacunal del sarampión (datos obtenidos fundamentalmente de sujetos con inmunodepresión confirmada)<sup>2</sup></li> </ul>
	<p><b>Parotiditis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatía<sup>2</sup></li> <li>• Trastorno convulsivo residual<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Triple vírica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Parotiditis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Parotiditis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Parotiditis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Parotiditis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>
	<p><b>Triple vírica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Triple vírica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autismo<sup>10</sup></li> <li>• Trastornos de tipo autístico (en estudios poblacionales)<sup>3</sup></li> </ul>	<p><b>Triple vírica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Triple vírica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Triple vírica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia<sup>2</sup></li> <li>• Anafilaxia<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Polio parenteral (VPI)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielitis transversa<sup>2</sup></li> <li>• Trombocitopenia<sup>2</sup></li> <li>• Anafilaxia<sup>2</sup></li> </ul>	<p><b>Síndrome de Guillain-Barré<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muertes por SMSL<sup>2,8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Síndrome de Guillain-Barré<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muertes por SMSL<sup>2,8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Guillain-Barré<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Polio oral (VPO)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielitis transversa<sup>2</sup></li> <li>• Muertes por SMSL<sup>2,8</sup></li> <li>• Cáncer (vacunas contra la polio que contienen SV40 (virus simiano))<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<p><b>Síndrome de Guillain-Barré<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muertes por SMSL<sup>2,8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Guillain-Barré<sup>2</sup></li> <li>• Poliomielitis en los vacunados o sus contactos<sup>2</sup></li> <li>• Muerte debida a infección por el virus vacunal de la poliomielitis<sup>2</sup></li> </ul>

<p><b>Hepatitis B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Guillain-Barré<sup>2</sup></li> <li>• Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central(SNC)<sup>2</sup></li> <li>• Artritis<sup>2</sup></li> <li>• Muertes por SMSL<sup>2,8</sup></li> <li>• Primer episodio de trastorno desmielinizante del SNC<sup>6</sup></li> <li>• Encefalomielitis diseminada aguda<sup>6</sup></li> <li>• Neuritis óptica<sup>6</sup></li> <li>• Mielitis transversa<sup>6</sup></li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré<sup>6</sup></li> <li>• Neuritis braquial<sup>6</sup></li> <li>• Muerte neonatal<sup>8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos nuevos de esclerosis múltiple de los adultos<sup>6</sup></li> <li>• Recaidas de esclerosis múltiple de los adultos<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia<sup>2</sup></li> </ul>
<p><b>Vacuna antigripal inactivada</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos neurológicos desmielinizantes en niños de 6 a 23 meses<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Guillain-Barré en adultos (excepto después de la campaña con la vacuna a virus porcino A(H1N1) de 1976)<sup>9</sup></li> <li>• Nuevos casos de esclerosis múltiple de adultos<sup>9</sup></li> <li>• Neuritis óptica de adultos<sup>9</sup></li> <li>• Otros trastornos neurológicos desmielinizantes<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recaída de la esclerosis múltiple de adultos<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Guillain-Barré de adultos (vacuna antigripal porcina de 1976<sup>9</sup>)</li> </ul>	
<p><b>Vacunas que contienen tómersal</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del desarrollo neurológico, trastornos de déficit de atención con hiperactividad, retraso del habla u otros trastornos del lenguaje<sup>10</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autismo<sup>10</sup></li> </ul>		



<b>Vacunación múltiple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del riesgo de enfermedades alérgicas, principalmente asma<sup>5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del riesgo de infecciones heterogéneas</li> <li>• Aumento del riesgo de diabetes de tipo 1<sup>6</sup></li> <li>• Aumento del riesgo de enfermedades alérgicas, incluida el asma<sup>7</sup></li> <li>• Muertes por SMSI<sup>8</sup></li> <li>• Muerte súbita inesperada de la infancia distinta a SMSI<sup>8</sup></li> </ul>	
----------------------------	---	---	--

Nota: esta tabla se ha adaptado de otra publicada por el Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de los EE.UU. en 1994.

Referencias específicas de esta tabla:

1. Institute of Medicine. Adverse effects of pertussis and rubella vaccines. Washington DC: National Academy Press, 1991.
2. Institute of Medicine. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. Washington DC: National Academy Press, 1994.
3. Institute of Medicine. Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism. Washington DC: National Academy Press, 2001.
4. Institute of Medicine. Thimerosal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders. Washington DC: National Academy Press, 2001.
5. Institute of Medicine. Multiple Immunizations and Immune Dysfunction. Washington DC: National Academy Press, 2002.
6. Institute of Medicine. Hepatitis B Vaccine and Demyelinating Neurological Disorders. Washington DC: National Academy Press, 2002.
7. Institute of Medicine. SV40 Contamination of Polio Vaccine and Cancer. Washington DC: National Academy Press, 2002.
8. Institute of Medicine. Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy. Washington DC: National Academy Press, 2003.
9. Institute of Medicine. Influenza Vaccines and Neurological Complications. Washington DC: National Academy Press, 2003.
10. Institute of Medicine. Immunization safety review: vaccines and Autism. Washington DC: National Academy Press, 2004.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996; 45 (No. RR-12): 9-10.

## LACTANCIA MATERNA Y VACUNACIÓN

Ni las vacunas inactivadas ni las vivas administradas a las madres lactantes afectan a la seguridad de la madre o del niño. La lactancia materna no afecta negativamente la vacunación ni constituye contraindicación para vacuna alguna. Hay datos limitados que indican que la lactancia materna puede reforzar la respuesta a algunos antígenos de las vacunas [26]. El CDC recomienda que los lactantes que se alimentan de leche materna se vacunen siguiendo los esquemas habituales [27-29]. Aunque los virus de las vacunas a virus vivo puedan multiplicarse dentro del organismo materno, en la mayoría no se ha demostrado que se excreten con la leche humana. Pese a que el virus de la vacuna de la rubéola podría eliminarse en la leche humana, este virus no suele infectar al lactante. Si ocurre la infección, ésta se tolera bien pues se trata de virus atenuados [30]. No hay pruebas de que las vacunas inactivadas, recombinantes, de subunidades, con polisacáridos, conjugadas o los toxoides causen riesgo para las madres lactantes o para sus hijos [5].

## VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

El riesgo que supone para el feto la vacunación de la madre durante el embarazo es básicamente teórico. No existe evidencia de la existencia de ningún riesgo derivado de la vacunación de mujeres embarazadas con vacunas o toxoides inactivados de virus o bacterias, salvo la escasa evidencia relativa a la vacuna contra el carbunco (ántrax) [31-33].

De acuerdo al CDC, los beneficios de la vacunación de las madres embarazadas suelen exceder los riesgos potenciales cuando la probabilidad de exposición a la enfermedad es alta, cuando la infección supone un riesgo para la madre o para el feto, y cuando es improbable que la vacuna produzca daño. El CDC recomienda rutinariamente la vacuna antitétanos-difteria tipo adulto (Td) para mujeres gestantes susceptibles, recomienda que toda mujer embarazada y previamente vacunada que no haya recibido ninguna dosis de vacuna Td en los últimos 10 años reciba una dosis de refuerzo, y que las mujeres embarazadas que no se encuentren inmunizadas contra el tétanos o sólo lo estén parcialmente completen la serie primaria [34].

Las mujeres que se encuentran en el segundo y tercer trimestre del embarazo corren más riesgo de hospitalización por gripe [35]. Por eso,

el CDC recomienda la vacunación sistemática de las mujeres embarazadas sanas y de las mujeres con trastornos médicos que aumentan el riesgo de complicaciones de la gripe con la vacuna inactivada de influenza al comienzo de la temporada de invierno [36].

Los resultados preliminares de un estudio retrospectivo reciente, aún no publicado, sobre hijos nacidos entre 1998 y 1999 de mujeres militares estadounidenses en cualquier parte del mundo sugieren que: “la vacuna contra el ántrax podría estar relacionada con un aumento en el número de malformaciones congénitas si se administra durante el embarazo.” Aunque estos datos no se han confirmado, el prospecto de la vacuna indica que no debe vacunarse contra el ántrax a las mujeres embarazadas, salvo si los beneficios potenciales de la vacunación exceden el riesgo potencial para el feto [33].

El CDC recomienda que la vacuna inactivada contra la poliomielitis se administre a las mujeres embarazadas con riesgo de exposición al poliovirus salvaje [37]. Aunque la experiencia es limitada, aparentemente no hay riesgo de efectos adversos para los fetos en desarrollo de mujeres embarazadas a quienes se administra la vacuna contra la hepatitis B. Esta vacuna contiene partículas de HBsAg no infecciosas que, en principio, no deberían causar ningún daño al feto. La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en una mujer embarazada puede ocasionar una enfermedad grave en la madre y una infección crónica en el recién nacido. Por eso, el CDC recomienda que ni el embarazo ni la lactancia han de considerarse una contraindicación para vacunar a las mujeres contra la hepatitis B [38]. Asimismo, el CDC recomienda que se considere la administración de vacunas contra la hepatitis A y de vacunas que contienen los polisacáridos neumocócicos y los polisacáridos meningocócicos, a mujeres embarazadas con un mayor riesgo de contraer estas infecciones [39-41].

En EE.UU., el CDC recomienda que las mujeres embarazadas eviten las vacunas con virus vivos (sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, vacuna antigripal viva, adenovirus y fiebre amarilla), y se les recomienda evitar quedar embarazadas durante el mes siguiente a la recepción de cualquiera de estas vacunas, dado el riesgo teórico de contagio fetal. No obstante, si se exceptúa el aborto electivo, no se ha notificado ningún daño fetal tras la administración accidental de estas vacunas durante la gestación [16,42-44].

El CDC indica que la vacunación con la triple vírica o contra la varicela durante el embarazo no constituye, en principio, razón para interrumpir la gestación [16,45]. De acuerdo con la evaluación clínica de un total de 81 lactantes de dos estudios diferentes, nacidos de madres vacunadas durante el embarazo, la infección fetal por el virus de la vacuna de la fiebre amarilla (YF17D) se da aparentemente con baja frecuencia (1 de 81) y no se ha asociado con malformaciones congénitas [43]. La información sobre los escasos ensayos clínicos africanos y europeos revela que el riesgo que supone la vacunación de mujeres embarazadas que no pueden evitar la exposición a los mosquitos en las regiones endémicas para la fiebre amarilla queda sobrepasado por el beneficio de evitar contraer la infección [46]. Por tanto, el CDC recomienda la vacunación de mujeres embarazadas que deban viajar a áreas donde el riesgo de fiebre amarilla sea alto, y que, a pesar de la seguridad aparente de la vacuna, hay que vigilar de cerca a los hijos de estas mujeres en busca de infecciones congénitas u otros posibles efectos adversos derivados de la vacunación contra la fiebre amarilla [43].

## VACUNACIÓN DE LAS PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS

La inmunodepresión grave puede ser el resultado de una inmunodeficiencia congénita, infección por VIH, leucemia, linfoma, neoplasias malignas generalizadas o tratamiento con agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación o altas dosis de corticoides durante tratamientos prolongados. Se han descrito complicaciones graves tras la inmunización de pacientes inmunodeprimidos con vacunas de virus y bacterias vivas atenuadas [5]. El CDC recomienda que estos pacientes no reciban vacunas a virus vivo salvo en las circunstancias siguientes: (1) dado que los virus de la vacuna triple vírica no se transmiten a los contactos y es raro el contagio por el virus de la vacuna contra la varicela [16,45,47], las vacunas triple vírica y antivariola deben administrarse, siempre que exista la indicación pertinente, a los familiares susceptibles y a otros contactos cercanos de los pacientes inmunodeprimidos [5]; (2) dado que las personas infectadas por el VIH corren más riesgo de complicaciones graves si se contagian del sarampión y que no se han reportado efectos adversos severos o inusuales tras la vacunación contra el sarampión de personas con VIH sin evidencia de inmunosupresión grave [2,48], la vacunación con la vacuna triple vírica se recomienda a toda persona infec-

tada por el VIH que (de acuerdo al médico) no sufra manifestaciones de inmunodeficiencia grave y que, por lo demás, precise la vacunación contra el sarampión.

Los niños infectados por el VIH se exponen a un mayor riesgo de complicaciones de la varicela y del zóster que los niños inmunocompetentes [45,50]. Los escasos datos acerca de niños infectados por VIH, en estado asintomático o con muy pocos síntomas, señalan que la vacuna antivariélica resulta inmunógena, eficaz y segura [45]. El CDC recomienda que la vacuna contra la varicela debe considerarse frente a todo niño asintomático o ligeramente sintomático que sufra una infección por VIH [45]; que las personas con inmunodeficiencia celular no deben recibir la vacuna contra la varicela [5] pero que hay que vacunar a las personas con alteraciones de la inmunidad humoral (p. ej., hipogammaglobulinemia o disgamaglobulinemia) [45,50]. El CDC recomienda asimismo que las vacunas conjugadas, inactivadas, recombinantes, de subunidades, de polisacáridos y de toxoides se pueden administrar a todos los pacientes inmunodeprimidos, si indicado, aunque la respuesta inmunitaria pueda no ser óptima. Además, recomienda concretamente las vacunas antineumocócica, antimeningocócica y anti-Hib a determinados grupos de pacientes inmunodeprimidos, incluidos aquellos con asplenia funcional o anatómica [12,51]. Si se exceptúa la vacuna antigripal, que el CDC recomienda para vacunación anual [36], conviene evitar la vacunación durante la quimioterapia y la radioterapia, porque la respuesta de anticuerpos no es óptima. El CDC recomienda que no se considere inmunizados a los pacientes que sean vacunados mientras reciben tratamiento inmunosupresor o que lo hayan recibido en las dos semanas anteriores, por lo que la vacunación se deberá repetir pasados tres meses de interrumpir dicho tratamiento, y que los pacientes con leucemia en fase de remisión pueden recibir vacunas con virus vivos si ha transcurrido más de tres meses desde la finalización del tratamiento con quimioterapia [5].

## CORTICOIDES

La cantidad exacta de corticoides que se absorbe por vía sistémica y el período de administración que se requiere para suprimir el sistema inmunitario de una persona por lo demás competente no se conocen bien [5]. La mayoría de los expertos coincide en que el tratamiento corticoideo no suele representar contraindicación para la administración

de vacunas de virus vivos si los corticoides se administran durante poco tiempo (es decir, <2 semanas); en dosis bajas o moderadas; en preparados de acción corta utilizados en días alternos; si de forma prolongada, en dosis fisiológicas de mantenimiento (tratamiento de restitución); o por vía tópica (cutánea u ocular) o en inyección intraarticular, bursal o tendinosa [51]. No hay indicios, salvo teóricos, de que la intensidad de la reacción a las vacunas vivas aumente entre las personas que reciben corticoides en aerosol, y el CDC recomienda que este tratamiento no debe demorar la vacunación. La mayoría de los clínicos considera como dosis suficientemente inmunosupresora la equivalente a >2 mg/kg de peso corporal o en total, 20 mg/día de prednisona o equivalente para niños con un peso >10 kg, si se administra durante más de 2 semanas. Estas dosis inmunosupresoras pueden modificar la seguridad de la vacunación con virus vivos [11,51]. Los corticoides, utilizados en dosis superiores a las fisiológicas, también pueden reducir la respuesta inmune a las vacunas. El CDC recomienda que los responsables de la vacunación esperen más de un mes después de finalizar el tratamiento para administrar una vacuna de virus vivos a pacientes que reciban dosis altas de corticoides, de absorción por vía sistémica, durante >2 semanas [5].

## **FARMACOVIGILANCIA DE VACUNAS EN ESPAÑA**

En España, a diferencia de los que ocurre en otros países, entre ellos Estados Unidos, no existe un sistema nacional específico de notificación de sospecha de reacciones adversas a vacunas sino que se integra en el “Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano” (SEFV-MUH), la Ley del Medicamento considera las vacunas como 4medicamentos biológicos y por tanto sometidas al régimen de las especialidades farmacéuticas. Además, en el sistema americano, cualquier persona puede comunicar una sospecha de reacción adversa a VAERS (sistema de notificación de reacciones adversas a vacunas en EE.UU.), es decir no sólo profesionales sanitarios sino también padres/pacientes/consumidores. En el sistema español, únicamente se consideran las notificaciones realizadas por los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, diplomados en enfermería, dentistas/odontólogos y veterinarios). Otra diferencia es que Estados Unidos contempla una compensación para aquellos sujetos que han padecido una reacción adversa secundaria a la inmunización.

## ENTORNO LEGAL

La farmacovigilancia en España está regulada por el RD 711/2002, que desarrolla el Capítulo VI de la Ley del Medicamento e incorpora al ordenamiento jurídico nacional la Directiva 2000/38/CE de la Comisión de la Unión Europea sobre esta materia. Esta normativa legal define las obligaciones de las administraciones sanitarias, de la industria farmacéutica y de los profesionales sanitarios, teniendo en cuenta la estructura administrativa del Estado y la pertenencia a la Unión Europea.

## FARMACOVIGILANCIA

Se define como la actividad de salud pública que tiene como objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados. Antes de la comercialización de una vacuna se realizan una serie de estudios para determinar la eficacia y seguridad de la misma, no obstante y aunque las vacunas en general se consideran seguras y eficaces, pueden, como todos los medicamentos, producir reacciones adversas graves o inesperadas que no han sido detectadas en la fase de investigación clínica debido a su baja frecuencia de aparición. Para identificarlas es necesario un sistema de vigilancia postcomercialización, que, en nuestro país, se integra en el SEFV-MUH. Por lo tanto, la farmacovigilancia es el conjunto de actividades que tienen por objeto identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas reguladoras al respecto e informar a los profesionales de la salud y al público en general sobre estas cuestiones.

## EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Según se recoge en el RD 711/2002, el SEFV-MUH es una estructura descentralizada que integra las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, coordinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

La farmacovigilancia es una responsabilidad compartida por las autoridades competentes, los titulares de autorización de comercialización y los profesionales sanitarios.

Los médicos, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de notificar por ley toda sospecha de reacción adversa de las que tenga conocimiento durante su práctica habitual, y enviarla lo antes posible al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma en donde haya ocurrido el caso, esto es al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (“tarjeta amarilla”).

Los laboratorios farmacéuticos titulares de la comercialización de una determinada vacuna también tienen la obligación de comunicar las sospechas de reacciones adversas graves que a su vez reciban de los profesionales sanitarios, de forma simultánea a la Agencia Española del Medicamento y al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde se haya producido la reacción. Así mismo, la AEMPS pone a disposición del laboratorio farmacéutico titular las notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas graves que hayan ocurrido en España asociadas a su vacuna y recibidas en el SEFV-MUH. Este intercambio de información entre autoridades sanitarias y titulares de autorización de comercialización tiene lugar en los 15 días naturales siguientes a la recepción de una sospecha de reacción adversa grave por ambas partes.

A los técnicos de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia les corresponde recibir, evaluar, verificar y establecer el grado de causalidad de las sospechas de reacciones adversas producidas en su ámbito territorial y comunicadas por los profesionales sanitarios o por la industria farmacéutica, así como los procedentes de la bibliografía científica y de los estudios post-autorización. Posteriormente, esta información es codificada e incorporada a una base de datos nacional (FEDRA: Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). A esta base de datos sólo tienen acceso los técnicos de los Centros Autonómicos y del Centro Coordinador, integrado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia y dependiente de la AEMPS.

La información contenida en FEDRA es evaluada periódicamente por estos técnicos con el fin de identificar de forma precoz posibles problemas de seguridad, a esto se llama generación de “señales” o “alertas”. Dichas señales son discutidas en el Comité Técnico, en el cual hay representantes de todos los Centros Autonómicos y, si se considera oportuno,



son trasladadas al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), órgano consultivo de la AEMPS. Apoyándose en las decisiones de los expertos de este Comité de Seguridad, la Agencia Española del Medicamento podrá restringir las condiciones de autorización de una vacuna o incluso revocar definitivamente su autorización si considera que puede suponer un riesgo para la salud o seguridad de las personas.

Además, las sospechas de reacciones adversas incluidas en FEDRA se transmiten periódicamente a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ubicado en Uppsala (Suecia).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA and Orenstein WA, eds. *Vaccines*. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1999.
2. de Quadros CA, Izurieta H, Venczel L, Carrasco P. Measles eradication in the Americas: progress to date. *J Infect Dis*. 2004 May 1;189 Suppl 1:S227-35.
3. PAHO. Public Health Dispatch: Absence of Transmission of the d9 Measles Virus -- Region of the Americas, November 2002–March 2003. *MMWR* 2003;52(11);228-229.
4. Centers for disease control and prevention (CDC). National Immunization Program. Vaccine safety, vaccine side effects. <http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/side-effects.htm>
5. Centers for disease control and prevention (CDC). CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recommendations and reports* 2002. 51(RR02):1-36.
6. Centers for disease control and prevention (CDC). Notice to readers. Recommendations of the Advisory committee on Immunization Practices: revised recommendations for routine poliomyelitis vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:590.

7. Ball LK, Ball R, Gellin BG. Developing Safe Vaccines. In: Levine MM, Kaper JB, Rappuoli R, Liu MA, Good ME, editors. *New Generation Vaccines*, New York: Marcel Dekker, Inc; 2004:127-144.
8. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, eds. *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines*. Report from the Institute of medicine. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
9. Woo EJ, Burwen DR, Gatumu SNM, et al. Extensive limb swelling after immunization: reports to the vaccine adverse event reporting system. *CID* 2003;37:351-8.
10. Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope after immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:255-9.
11. American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: Pickering LK, ed. *2000 red book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000.
12. Institute of Medicine. In: Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, eds. *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines*. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
13. Institute of Medicine. In: Stratton KR, Howe CJ, eds. *Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality*. Washington, DC: National Academy Press 1994.
14. Bohlke K, Davis R, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112:815-820.
15. Izurieta HS, Haber P, islander J, et al. Post-licensure surveillance of the first live, cold-adapted influenza vaccine in the U.S. @0th international conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management. Bordeaux, France, August 24, 2004.
16. CDC. 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(RR08): 1-57.
17. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867-72.

18. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:563-5.
19. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, et al. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:263-4.
20. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1058-61.
21. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, Jacobson RM, Gargiullo PM; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002 Dec;110(6):e71.
22. Institute of Medicine. Thimerosal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders. Washington DC: National Academy Press, 2001.
23. World Health Organization (WHO). Statement on thiomersal. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement200308/en/index.html). Last updated August, 2003.
24. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Safety of Thimerosal-Containing Vaccines: A Two-Phased Study of Computerized Health Maintenance Organization Databases. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-48.
25. Ball LK, Ball R, and Pratt D. an assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001;107(5):1147-54
26. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998;101:242-9.
27. Kim-Farley R, Brink E, Orenstein W, Bart K. Vaccination and breast feeding [Letter]. *JAMA* 1982;248:2451-2.
28. Patriaca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral polio vaccine in developing countries: review. *Rev Infect Dis* 1991;13:926-39.

29. Hahn-Zoric M, Fulconis F, Minoli I, et al. Antibody responses to parenteral and oral vaccines are impaired by conventional and low-protein formulas as compared to breast feeding. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1137-42.
30. Krogh V, Duffy LC, Wong D, Rosenband M, Riddlesberger KR, Ogra PL. Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants. *J Lab Clin Med* 1989;113:695-9.
31. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Eng J Med* 1998;338:1128-37.
32. Grabenstein JD. Vaccines and antibodies in relation to pregnancy and lactation. *Hospital Pharmacy* 1999;34:949-60.
33. Anthrax vaccine adsorbed (Biothrax™) product information. <http://www.bioport.com/AnthraxVaccine/Insert/AVAIInsert.asp>.
34. CDC. Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1991;40(No. RR-10):1-28.
35. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102.
36. CDC. Prevention and control of influenza; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004;53:1-40.
37. CDC. Poliomyelitis prevention in the United States: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(No. RR-5):1-22.
38. CDC. 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;40(No RR-13):1-25.
39. CDC. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No RR-8):1-24.

40. CDC. 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.
41. CDC. Prevention and control of meningococcal disease and meningococcal disease and college students: recommendations of the A. the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(No RR-7):1-20.
42. National Centers for Infectious Diseases, CDC. Traveler's Health. The Yellow Book. Health information for international travel 2003-2004. <http://www.cdc.gov/travel/pregnant.htm>.
43. CDC. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR* 2002;51(Nro. RR17): 1-10.
44. S Chang, EJ Woo, DR Burwen, RP Wise, R Ball, MM Braun. Reports of Elective Termination of Pregnancy (ETP) in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): 1990-2003. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13:S279.
45. CDC. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45(Nro. RR11): 1-25.
46. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993;168:1520-3
47. Prevention of Varicella Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999, 48(RR 06): 1-5.
48. Onorato IM, Markowitz LE, Oxtoby MJ. Childhood immunization, vaccine-preventable diseases and infection with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1988;6:588-95.
49. Derryck A, LaRussa P, Steinberg S, Capasso M, Pitt J, Gershon AA. Varicella and zoster infection in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:931-3
50. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr* 2001;139:305-10.

51. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993;42(No.RR-4):1-18.

### 3.j. Interacciones de las vacunas con otros tratamientos

JAVIER DÍEZ DOMINGO

3

PRINCIPIOS BÁSICOS

Las interacciones de las vacunas con medicamentos son excepcionales, excepto aquellos que modifican la capacidad de respuesta inmunitaria del organismo. Las interacciones provocarán menor respuesta inmune, pero nunca se ha demostrado peor tolerancia a las vacunas.

#### Antibióticos

Clásicamente se ha considerado que un niño en tratamiento antibiótico no debería recibir vacunas, sin embargo, únicamente se ha demostrado que pueden interferir con vacunas de bacterias atenuadas, como la vacuna antitifoidea oral de la cepa Ty21a. Se recomienda que haya una semana de intervalo entre la administración de antibiótico y esta vacuna.

Se debe vacunar a los niños en tratamiento con antibióticos si la enfermedad infecciosa que indicó el tratamiento no es grave.

#### Tratamiento anticoagulante

En muchos textos, incluso en las fichas técnicas de algunas vacunas, se aconseja no administrar las vacunas por vía intramuscular cuando un paciente está sometido a tratamiento anticoagulante por el riesgo de padecer hemorragias. Hoy en día no se desaconseja siempre que se adopten como precauciones: utilizar agujas finas, comprimir el área de la inyección durante al menos dos minutos y restringir la movilidad del miembro durante 24 horas.

#### Prueba de la tuberculina

Algunas vacunas como la del sarampión o la fiebre amarilla pueden provocar una cierta anergia que interfiera con la respuesta de la tuberculina. Se aconseja o realizarla en el mismo momento de la vacunación, o posponer la tuberculina de 4 a 6 semanas.

## Inmunoterapia antialérgica

No se ha descrito ninguna interacción entre las vacunas y la inmunoterapia antialérgica, por lo que no habría inconveniente en administrarlas simultáneamente, aunque se puede recomendar que transcurran unos días entre su administración para que en el caso de una reacción adversa, fundamentalmente alérgica, podamos identificar la vacuna responsable.

## Interacción con productos y medicamentos que modifican la respuesta inmune

### 1. PRODUCTOS HEMÁTICOS

#### a) *Gammaglobulinas*

Los preparados con gammaglobulinas inespecíficas presentan anticuerpos frente a virus prevalentes de la población general (sarampión, hepatitis A, varicela, etc.). Su administración junto con algunas vacunas de virus vivos atenuados puede provocar su ineffectividad. Así se aconseja:

- Tratamiento con gammaglobulinas previo a la vacuna:
  - Dosis bajas: Retrasar la vacunación de triple vírica 6 a 12 semanas.
  - Dosis elevadas: Retrasar la vacunación con ésta por encima de 12 semanas.
- Tratamiento con gammaglobulinas posterior a la vacunación:
  - Si se administran gammaglobulinas en los 15 días posteriores a la vacuna triple vírica, considerar al sujeto no vacunado.

La interacción de las gammaglobulinas con las vacunas inactivadas o las vivas bucales es mucho menor, de forma que no se modifica el efecto de las vacunas del tétanos, hepatitis B, antirrábica, antitífica oral y antipoliomielítica oral. En casos de sospecha de contagio se pueden incluso administrar en el mismo acto, como el caso de la profilaxis antitetánica, o en el recién nacido hijo de madre portadora de antígeno de superficie de la hepatitis B.

#### b) *Otros productos hemáticos: plasma, sangre total y concentrado de hematíes*

La incompatibilidad entre éstos y las vacunas depende de la cantidad



de inmunoglobulinas que contengan, por regla general se considera deben mantenerse los mismos intervalos que las dosis bajas de inmunoglobulinas, excepto para los hematíes lavados en solución salina, que dada la escasa cantidad de inmunoglobulinas que contiene no requiere observar intervalo alguno con las vacunas de virus vivos atenuados.

## 2. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

### *a) Corticoides*

Además de su acción antiinflamatoria poseen un papel de inmunomodulación. Se desconoce con exactitud la dosis necesaria para suprimir la respuesta inmunitaria, pero se piensa que dosis de 2 mg/Kg/día de prednisona durante más de una semana, o dosis bioequivalente de otros corticoides lo harían, por lo que se debe postponer la vacunación. Se aconseja que si la duración del tratamiento ha sido menor de dos semanas, la administración de virus vivos atenuados debe retrasarse de 7 a 10 días. Si los corticoides a estas dosis se administraron más de dos semanas, no se deben administrar vacunas vivas hasta pasados de uno a tres meses de la finalización del tratamiento. Las vacunas inactivadas, aunque no ponen al individuo en peligro, pueden provocar menor seroconversión si se utilizan antes de este periodo.

La administración de corticoides tópicos (cutáneos, conjuntivales, respiratorios) y los intraarticulares no tienen acción inmunosupresora.

Los niños en tratamiento crónico inmunosupresor con corticoides deben recibir la vacuna de neumococo y anualmente la antigripal.

### *b) Quimioterapia*

Dada la acción de inhibición sobre las células linfocitarias, la formación de anticuerpos puede estar comprometida, por lo que se aconseja un intervalo mínimo de tres meses para las vacunas atenuadas tras suspender el tratamiento inmunosupresor y de tres a cuatro semanas para las inactivadas.

### *c) Radioterapia*

Las radiaciones inmunizantes provocan lesiones irreversibles en los linfocitos y su destrucción, por lo que se dificulta la creación de anticuer-

pos. Aunque no está estudiada la respuesta vacunal en estos sujetos, se recomienda que por prudencia se mantenga un intervalo mínimo de tres meses entre ambas y que posteriormente se mida el título de anticuerpos.

### 3. INMUNOMODULADORES TÓPICOS

Recientemente se han comercializado preparados inmunomoduladores tópicos para el tratamiento del eccema atópico (tacrolimus y pimecrolimus). Hay posibilidad de que las vacunas sean menos efectivas en niños con estos tratamientos, aunque en estudios en adultos utilizando vacunas de polisacáridos no se ha demostrado. Ambas sustancias se absorben, aunque en cantidades mínimas, y podrían suprimir la actividad de los linfocitos. Por tanto, y como precaución, se podría aconsejar un intervalo mínimo de 14 días entre la última administración de los inmunomoduladores y las vacunas inactivadas, y de 28 días con las vivas atenuadas.

### Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Inmunización activa y pasiva. En: Pickering LK, ed [Ed. Esp]. Red Book: 2003 Report of the Comité on infectious diseases. 26<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 3-79.
- Aristegui J, ed. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo editorial. 2004.
- Campins M, Moraga F, eds. ¿Vacunas? 100 preguntas más frecuentes. Barcelona: EDIMSA, SA, 2002.
- Centers for Diseases 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.
- Ochs HD. Steroids and immunizations. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 760.
- Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- Salleras L, ed. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones, 2<sup>a</sup> edición. Barcelona: Masson 2003.

### 3.k. Aspectos éticos y legales de las vacunas

FRANCISCO SALMERÓN GARCÍA, AGUSTÍN PORTELA MOREIRA,  
AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Desde un punto de vista histórico, la fabricación y el manejo de las vacunas han estado muy ligados a las Instituciones de Salud Pública, que en ocasiones producían también la vacuna, anclándose su utilización sobre bases legales distintas a las del resto de los medicamentos. Este hecho, que fue muy generalizado en todo el mundo, también ocurrió en España. Además, en ocasiones, las vacunas por referirse a enfermedades algunas veces tropicales, se produjeron bajo la tutela de instituciones militares, ya que eran las tropas coloniales las que las utilizaban con mayor frecuencia. Sin embargo, después de la Segunda Guerra Mundial, y aunque numerosas Instituciones de Salud Pública intervenían en el desarrollo e investigación de vacunas, la producción de las mismas se fue desplazando hacia los Laboratorios Farmacéuticos y desde el desarrollo de la vacuna de hepatitis B obtenida por ingeniería genética, este desplazamiento afectó también al desarrollo y a la investigación, por lo que puede decirse que en el momento actual la investigación y producción de vacunas es una actividad más de las Corporaciones Farmacéuticas.

Aunque ha habido diversas regulaciones de las vacunas, la regulación básica ha permanecido estable desde la promulgación de la Ley del Medicamento (Ley 25/1990, de 20 de Diciembre, del Medicamento; BOE nº 306, de 22 de Diciembre de 1990). En la Ley, en su Capítulo cuarto sobre medicamentos especiales y en su sección primera sobre medicamentos biológicos, en su Artículo 39 punto 1, se establece que: “Las vacunas y los productos biológicos, utilizables como medicamentos, estarán sujetos al régimen de las especialidades farmacéuticas con las particularidades previstas en esta Ley o que se establezcan reglamentariamente según su naturaleza y características de aplicación propia”. Así mismo, la Ley del Medicamento establece que especialidad farmacéutica es: “El medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinada, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público,

con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes al que la Administración del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el Registro de Especialidades Farmacéuticas”.

Desde el gravísimo incidente de la talidomida la regulación para la autorización de medicamentos ha crecido de modo exponencial, constituyéndose un entramado legal de Reglamentos, Leyes, Órdenes ministeriales, Directivas, Directrices, Circulares de origen nacional o comunitario cada vez más complejo. Los incidentes graves no sólo han afectado a los medicamentos convencionales, sino que hay varios ejemplos en el campo de las vacunas. Uno de los más graves y significativo fue el incidente Cutter (260 casos de poliomielitis en vacunados y contactos familiares y comunitarios, como consecuencia de fallos en la inactivación de vacunas antipoliomielíticas inactivadas), que tuvo un gran influjo, junto con otros motivos, en la introducción de la vacuna atenuada antipoliomielítica en Estados Unidos (EE.UU.). Otro muy preocupante fue el episodio del SV40 (virus de mono que se transmitió a humanos por vacunas atenuadas e inactivadas antipoliomielíticas, como consecuencia de la utilización de cultivos primarios de mono) pero que finalmente no dio origen aparentemente a ninguna consecuencia grave. Gran relevancia tuvo el incidente de la aparición de casos de hepatitis B en vacunados con vacuna de fiebre amarilla (28.000 casos de hepatitis B y 62 muertos como consecuencia de la contaminación con virus de la hepatitis B de vacunas de fiebre amarilla por el uso de suero humano como estabilizador de la vacuna). Todo ello ha llevado a una meticulosidad cada vez más estrecha de las autorizaciones de comercialización.

## **La autorización de comercialización de vacunas**

### **EL PROCEDIMIENTO**

La Ley del Medicamento en su Capítulo segundo establece las condiciones en que se autorizan los medicamentos, condiciones que se matizan en el Real Decreto 767/1993 de Registro de Medicamentos y en la Orden SCO/3461/2003 que actualiza el Anexo II del Real Decreto antes mencionado.

La solicitud para conseguir una autorización de comercialización, en el caso de una vacuna compleja, puede ser un extenso conjunto de documentos que agrupado en archivadores podría ocupar 1/2 m<sup>3</sup> de

volúmen. Esta documentación (más adelante veremos su estructura) es sometida a evaluación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y el Comité de Evaluación de Medicamentos de la misma emite un dictámen no vinculante que es seguido, tras completar el procedimiento administrativo, con la concesión de la autorización o su denegación por parte de la Agencia. El documento de autorización incluye la ficha técnica y el prospecto y se inscribe la especialidad en el Registro de Especialidades Farmacéuticas ya con un número definitivo.

Además de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y a nivel de la Unión Europea, y que entre otras misiones tiene la de evaluar los medicamentos, funciona la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que fue creada de acuerdo con el Reglamento 2309/93 (entonces se denominaba EMEA, Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos) que ha sido modificado recientemente por el Reglamento 726/2004. Bajo la tutela de esta Institución se autorizan medicamentos por un procedimiento denominado centralizado y que es obligado para los medicamentos contemplados en el Anexo A del Reglamento. Estos medicamentos son obtenidos por los procedimientos biotecnológicos siguientes: tecnología del ADN recombinante, expresión controlada en los genes que codifican las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariontes, incluidas las células de mamífero y medicamentos que utilicen la tecnología de anticuerpos monoclonales. Para otros medicamentos el Procedimiento Centralizado es opcional, por ejemplo, en el caso de una sustancia activa nueva o de un procesamiento absolutamente nuevo. En cualquier caso la tendencia actual es que este procedimiento se utilice en el futuro para más medicamentos, de modo que hacia el 2008 será obligatorio para un gran número de ellos. Hasta el momento actual el Procedimiento Centralizado se ha utilizado para la autorización de las vacunas que se recogen en la Tabla 1.

Adicionalmente al Procedimiento Centralizado, existe un procedimiento denominado de Reconocimiento Mutuo, que en último caso significa que las Autoridades de un Estado aceptan la evaluación de un medicamento llevada a cabo por otro Estado (Estado Miembro de Referencia), donde el medicamento fue autorizado. El procedimiento implica que si uno de los Estados (Estado Miembro Concernido) en los que se va a autorizar el medicamento considera que hay razones de Salud Pública para no autorizarlo y, que por lo tanto, no va a proceder a

**Tabla 1. Vacunas autorizadas por el Procedimiento Centralizado\***

Vacuna	Compañía	Actividad
<b>Tritanrix-Hep B</b>	GSK Biologicals	Frente a difteria, tétanos, tos ferina y hepatitis B (tos ferina completa)
<b>Twinrix adulto</b>	GSK Biologicals	Frente a hepatitis A y B
<b>Twinrix pediátrico</b>	GSK Biologicals	Frente a hepatitis A y B
<b>Infanrix-Hep B</b>	GSK Biologicals	Frente a difteria, tétanos, tosferina y hepatitis B
<b>Procombax</b>	Sanofi Pasteur de MSD	Frente a hepatitis B y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
<b>Infanrix hexa</b>	GSK Biologicals	Frente a tétanos, difteria, tos ferina, hepatitis B, polio y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
<b>Infanrix penta</b>	GSK Biologicals	Frente a tétanos, difteria, tos ferina, hepatitis B y polio
<b>Hexavac</b>	Sanofi Pasteur de MSD	Frente a tétanos, difteria, tos ferina, poliomielitis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y hepatitis B
<b>Prevenar</b>	Wyeth-Lederle Vaccines	Frente a serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>HBVaxpro</b>	Sanofi Aventis, S.A.	Frente a hepatitis B
<b>Ambirix</b>	GSK Biologicals	Frente a hepatitis A y B Frente a hepatitis B

\* Página web de la EMA en octubre de 2004.

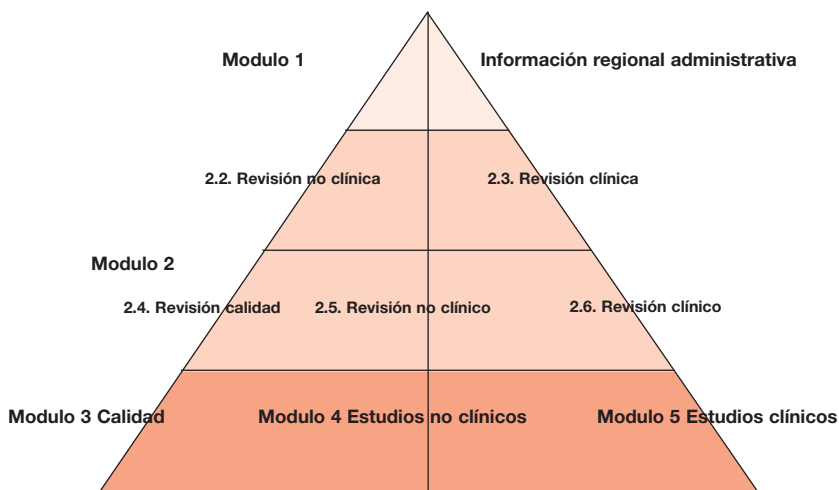
la autorización, con lo que el solicitante (la Compañía) debe retirar la solicitud de ese país, o en su defecto se desencadena un arbitraje cuyas consecuencias pueden ser, incluso, que el producto acabe por no autorizarse en ninguno de los países de la UE. En la resolución del arbitraje interviene el Comité de Especialidades Farmacéuticas. Todo este complejo sistema de autorización de medicamentos por el procedimiento de Reconocimiento Mutuo se encuentra recogido en su base legal en la Directiva 2001/83/EC y su desarrollo en el Capítulo 2 del Notice to Applicants (<http://dg3.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>).

## LA SOLICITUD

Como se mencionaba en el apartado anterior, la solicitud es un conjunto de documentos muy complejo y extenso. En la actualidad esta solicitud se ha regulado de modo que sea similar en la Unión Europea (UE), Japón y EE.UU., de tal modo que además su estructura es la misma independientemente de que la solicitud tenga que evaluarse por un procedimiento Centralizado, de Reconocimiento Mutuo o Nacional. Este formato de solicitud es conocido como CTD (Documento Técnico Común, Common Technical Document). Desde julio de 2003 todas las solicitudes deberán hacerse con este formato CTD, independientemente del procedimiento de evaluación. El CTD está organizado en 5 módulos, de los cuales uno (el Módulo 1) no es propiamente parte del CTD y contiene la información regional (distinto en EE.UU. y la UE).

Una representación resumida de la estructura del CTD se presenta en la figura 1.

**Figura 1. Resumen del CTD (Documento Técnico Común)**



## EL MÓDULO 1

Recoge la ficha técnica, el prospecto y el resto del material de acondicionamiento. Se incluye también la información sobre los expertos que hacen los informes que se recogen en el módulo 2 (calidad, clí-

nica y no clínica) y un anexo sobre riesgo ambiental (organismos relacionados genéticamente GMOs y no-GMOs).

## EL MÓDULO 2

Recoge un resumen crítico de la parte de calidad, así como una revisión crítica y otro resumen de la parte clínica y no clínica. Los documentos más importantes de esta revisión afectan a la eficacia, a la seguridad y a la evaluación del riesgo y del beneficio.

**Tabla 2. Algunas vacunas autorizadas por el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo**

Vacuna	Compañía	Actividad
Antigripal Pasteur	Sanofi Pasteur MSD	Antigripal
Mutagrip	Sanofi Aventis	Antigripal
Fluarix	G.S.K.	Antigripal
Gripavac	Sanofi Pasteur MSD	Antigripal
Chiromas	Esteve	Antigripal
Imuvac	Solvay Pharma	Antigripal
Chiroflu	Esteve	Antigripal
Meningitec	Wyeth Farma	Antimeningitis C
NeisVac-C	Baxter	Antimeningitis C
Priorix	G.S.K.	Frente a rubéola, sarampión, parotiditis

## EL MÓDULO 3

Ordena toda la información del proceso de producción de la vacuna. En este proceso se deben tener en cuenta un complejo sistema de directrices que afectan a distintos aspectos de la validación y de la producción. Las directrices más relevantes a tener en cuenta para la evaluación de este módulo se muestran en la Tabla 3. Estas y otras directrices pueden obtenerse en la página web de la EMA (<http://www.emea.eu.int/>). Unas tratan de cubrir aspectos relativos a las especificaciones, a la utilización de células en la producción, a la estabilidad de la vacuna y de los intermedios, a los excipientes que se utilizan, a las muestras que se analizan, etc. Una situación siempre difícil de resolver es cuando es preciso introducir un cambio en la producción y debe asegurarse que el producto conseguido por dicho procedimiento es similar al que fue ensayado toxicológica y clínicamente (eficacia y seguridad). Hay dos directrices además que velan por los aspectos de seguridad viral (debe recordarse que en la producción pueden utilizarse cultivos o tejidos de animales o de



**Tabla 3. Directrices que afectan a aspectos de la calidad de las vacunas**

- *CPMP/4548/03* Guideline on Requirements for Vaccine Antigen Master File (VAMF) Certification (CPMP adopted February 2004).
- *CPMP/BWP/3734/03* Guideline on the Scientific Data Requirements for Vaccine Antigen Master File (VAMF) (CPMP adopted December 2003).
- *CPMP/3097/02* Guideline on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance - Non Clinical and Clinical Issues (CPMP adopted December 2003).
- *CPMP/BWP/3207/00 Rev. 1* Guideline on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance - Quality Issues (CPMP adopted December 2003).
- *CPMP/BWP/2758/02* Guideline on Pharmaceutical Aspects of the Products Information for Human Vaccines (Adopted by CPMP December 2003).
- *EMEA/410/01 Rev. 2* Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products.
- *CPMP/BWP/1793/02* Note for Guidance on the Use of Bovine Serum in the manufacture of Human Biological Medicinal Products (Adopted by CPMP July 2003).
- *CPMP/BWP/2490/00* Note for Guidance on Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines (Adopted by CPMP January 2002) - Annex to Note for Guidance on Harmonisation of requirements for Influenza Vaccines CPMP/BWP/214/96.
- *CPMP/BWP/269/95 Rev. 3* Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products (CPMP adopted January 2001).
- *CPMP/BWP/268/95* Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses (CPMP adopted February 96).

plasma de origen humano) y por la seguridad frente a la transmisión de encefalopatía vacuna espongiiforme (BSE) ya que en la producción se utilizan materiales procedentes de vaca (el suero bovino fetal por ejemplo sería uno de ellos) o la transmisión del prión de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) (alguna de las vacunas se estabiliza con albúmina humana).

Todas estas directrices tratan de asegurar una producción de la vacuna consistente lote a lote, representativa de la que fue valorada en ensayos toxicológicos y clínicos, y trata así mismo de minimizar los riesgos inherentes a los materiales biológicos. Algunos incidentes se han descrito al inicio de este capítulo, y es difícil que puedan ocurrir en el futuro. La última revisión a fondo por un tema de seguridad se ha efectuado en vacunas, como consecuencia del avance científico que se ha producido en el conocimiento de las encefalopatías espongiiformes bovi-

nas y del vCJD. En todas las vacunas se han revisado los materiales de origen bovino y se ha establecido una procedencia adecuada de los mismos. Los únicos materiales bovinos no identificados y seleccionados por su bajo riesgo son los que se han utilizado en la obtención de las semillas de las vacunas, mientras que son ya seleccionados y de bajo riesgo los materiales bovinos utilizados en los bancos de trabajo y en los lotes de producción (la no extensión de la directriz a las semillas es debido a que ello llevaría acarreado el cambio de la misma, lo que implica un nuevo desarrollo con los riesgos asociados correspondientes) además las semillas con materiales no identificados en su riesgo proceden de materiales obtenidos antes del desarrollo de la epidemia de BSE. Respecto de la albúmina de origen humano, todos los hemoderivados han sido revisados en sus aspectos de seguridad respecto de la transmisión de virus y de vCJD. En cualquier caso el riesgo cero no existe y por ello, y otros motivos, las vacunas y los medicamentos en general deben utilizarse sólo en las indicaciones contempladas en su ficha técnica.

#### EL MÓDULO 4

Recoge los estudios no clínicos, la farmacología, la farmacocinética y la toxicología. Un extenso número de directrices se han desarrollado para cubrir estos aspectos y en la Tabla 4 se recogen las más significativas para las vacunas.

**Tabla 4. Directrices que afectan a aspectos de seguridad de las vacunas**

- CPMP/SWP/95 Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines (CPMP adopted December 97)
- CPMP/3097/02 Note for Guidance on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance - Non Clinical and Clinical Issues (CPMP adopted December 2003)

#### EL MÓDULO 5

Recoge los estudios clínicos. En el campo de las vacunas se han preparado varias directrices la mayor parte de las cuales agrupan conocimientos que afectan al desarrollo clínico y a los aspectos de producción y control. En la Tabla 5 se recogen algunas de las directrices más importantes.

**Tabla 5. Directrices que afectan a aspectos relacionados con el desarrollo clínico de vacunas**

- CPMP/EWP/463/97 Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines
- EMEA/CPMP/1820/04 Concept Paper on the Development of a CHMP revised Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines
- EMEA/CPMP/4986/03 Guideline on Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure (CPMP adopted March 2004)
- EMEA/CPMP/4717/03 Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application (CPMP Adopted March 2004)
- EMEA/CPMP/VEG/17/03/2004 v 5/Consultation Guideline on Adjuvants in Vaccines (CPMP released for consultation March 2004)
- EMEA/CPMP/1100/02 Note for Guidance on the Development of Vaccinia Virus Based Vaccines against Smallpox
- CPMP/BWP/477/97 Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines (CPMP adopted July 98)
- CPMP/BWP/214/96 Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP adopted March 97)

Uno de los aspectos más relevantes, y que han tenido una valoración normativa especialmente detallada, ha sido el desarrollo de las vacunas combinadas frente a diferentes serotipos de un patógeno que produce una enfermedad (por ejemplo, la vacuna antipoliomielítica) o combinadas frente a diferentes enfermedades (por ejemplo, vacuna frente al tétanos, difteria y tos ferina), o una combinación de ambas (por ejemplo, vacuna antipoliomielítica inactivada, frente al tétanos, difteria, tos ferina, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b). La interacción de tantos antígenos puede generar interferencia u otros problemas que deben ser explorados detenidamente durante el desarrollo clínico de la vacuna combinada. Otro de los elementos más esenciales en el desarrollo clínico es la búsqueda de parámetros subrogados de protección. Su ausencia dificulta enormemente la evaluación de la eficacia de las vacunas. En el caso de una vacuna frente a la poliomieltitis, tétanos, difteria, tos ferina, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b puede ocurrir que la interacción de antígenos genere una disminución de la protección. Por motivos éticos es impensable realizar un ensayo clínico de protección controlado con placebo, por lo que se realizan ensayos de respuesta de anticuerpos, tratando de valorar que no existe interacción cuando se comparan los resultados de respuesta entre las vacunas com-

binadas y la respuesta en personas vacunadas con el conjunto de vacunas en lugares de administración diferentes. Sin embargo, cuando existe parámetro subrogado de protección, por ejemplo en el caso de hepatitis B, de poliomielitis o de tétanos, este tipo de estudios proporciona mucha seguridad con respecto a que la combinación no ha reducido la protección, sin embargo, en los casos en que no existe parámetro subrogado de protección, como es en el caso de la tos ferina, esta seguridad es menor. Por ello, en todos estos casos es muy importante el establecimiento de estudios tras la comercialización de la vacuna y que son parte de los compromisos que pueden establecerse en la autorización (algunos de estos aspectos serán valorados más extensamente en el Capítulo 14 sobre Registro y Fichas Técnicas de Vacunas). La retirada del mercado de la vacuna frente a rotavirus Rotashield es un ejemplo de ello. Se han regulado así mismo situaciones muy especiales, como por ejemplo las características de vacunas de viruela en la perspectiva de actos de terrorismo biológico y las opciones en caso de pandemia de gripe. Especialmente difícil es la regulación de este último caso, ya que un cambio antigénico en gripe (pandemia) no puede ser resuelto del modo en que se resuelven las derivas genéticas en gripe (modificaciones anuales de las cepas H3N2 y H1N1 y B). En una situación pandémica, probablemente haya que hacer uso de la genética inversa para la obtención de la semilla, y ello conllevará por tanto la presentación de Registros Centralizados. La solución ideada es que las Compañías presenten solicitudes con virus nuevos de prueba (por ejemplo H5N1, H5N3, H9N2, etc.) y que dicha vacuna que nunca se pondrá en el mercado se modifique con posterioridad al momento en que se declare la pandemia, utilizando antígenos de la cepa que en su momento recomiende la OMS.

Los ensayos clínicos que dan soporte a las autorizaciones de vacunas, en el momento actual están regulados, al igual que en el caso de todos los medicamentos, por el Real Decreto 233/2004 de 6 de Febrero, que ha sustituido al Real Decreto 561/1993, y que es consecuencia de la Directiva 2001/20/CE; así mismo queda regulado el concepto de medicamento en investigación. Para la realización de un ensayo se precisa un informe satisfactorio del Comité Ético de Investigación Clínica, de la dirección del Centro que lo realiza y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La realización de ensayos clínicos multicéntricos ha obligado a establecer Comités Éticos de Investigación Clínica de Referencia y crear la figura de Investigador Coordinador.

Un aspecto esencial en el mantenimiento de una vacuna en el mercado es la valoración de los riesgos durante su uso. Esto para los medicamentos está recogido en la Directiva 38/2000 de 5 de Julio, que se ha transpuesto a nuestra legislación en el Real Decreto 711/2002 de 19 de Julio. En definitiva se trata de valorar las reacciones adversas en relación con la utilización y, por tanto, la aceptabilidad de las mismas. Este tipo de análisis puede dar lugar, en situaciones extremas, a la retirada del producto (ocurrido en el caso de Rotashield y en la vacuna de parotiditis de la cepa Urabe Am-9) o a modificaciones de la información proporcionada en la ficha técnica y en el prospecto. El Sistema Español de Farmacovigilancia agrupa las acciones que las Administraciones Públicas realizan para obtener y valorar las reacciones adversas a los medicamentos. Las obligaciones de declarar las reacciones adversas alcanzan a los profesionales sanitarios y a los titulares de las autorizaciones de comercialización.

La autorización de la vacuna, al igual que lo que ocurre con el resto de los medicamentos, no implica su financiación pública. La decisión sobre si se financia o no lo decide la Dirección General de Farmacia siguiendo los criterios establecidos en el Real Decreto 83/1993, de 23 de Enero. Este Real Decreto está desarrollado por la Orden ministerial de 6-IV-1993 y la Instrucción de 13-XII-2002. El precio se fija de acuerdo con el Real Decreto 725/2003.

## Bibliografía

- Butel J.S. Simian virus 40, poliovirus vaccines, and human cancer: research progress versus media and public interest. *Bull World Health Organ* 78: 195-197, 2000.
- Iskander J, Haber P, Murphy TV, Chen RT, Sabin M. Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception. United States, 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 3 September, 2004/53(34); 786-789.
- Nathanson N, Laugmuir AD. The cutter incident: poliomyelitis following formaldehyde inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. I. Background. *Am J Hyg* 78: 16-28, 1963.
- Sawyer WA, Mayer KF, Eaton MD, et al. Jaundice in Army personnel in western region of United States and its relation to vaccination against yellow fever. *Am. J Hyg* 40:35, 1944.



## Capítulo 4

### CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y MANIPULACIÓN DE LAS VACUNAS

JOAN BATALLA CLAVELL

#### Introducción

Durante estos últimos años hemos sido testigos de la aparición de nuevas vacunas y de la mejora tanto en la seguridad como en la inmunogenicidad de las mismas. Sin embargo, de poco pueden servir estos esfuerzos en la fabricación del producto si éste no llega a aplicarse a su población diana. La efectividad de los programas vacunales requiere el uso y la aplicación de aspectos logísticos que permitan desde el momento de su fabricación hasta el de su administración no solo un óptimo estado de conservación de la vacuna sino de un sistema adecuado de transporte y distribución que permita a ésta llegar a la población. Una correcta manipulación de la vacuna culminará la buena praxis del acto vacunal y garantizará una inmunidad adecuada en el receptor de la misma.

#### Cadena de frío

Uno de los aspectos de mayor importancia para la conservación de la vacuna es disponer de una correcta cadena de frío.

La cadena de frío es el sistema mediante el cual se garantiza el mantenimiento de la potencia inmunizante de las vacunas desde su fabricación hasta que son administradas a la población.

La cadena de frío está formada por tres elementos principales:

1. El personal que utiliza y mantiene el equipamiento material y proporciona el servicio sanitario.
2. El equipamiento material necesario para un correcto transporte y almacenamiento de las vacunas.
3. Los procedimientos de trabajo adecuados para manejar el sistema y controlar la distribución y el uso de las vacunas

La cadena de frío es un componente muy importante de los programas de inmunización ya que las vacunas pierden potencia con el tiempo y especialmente si se exponen al calor o, en algunos casos, a temperaturas de congelación. Por consiguiente, controlar que se mantengan las temperaturas correctas durante el almacenamiento y el transporte de las vacunas es una tarea fundamental de los sanitarios responsables.

Los elementos materiales son necesarios, pero no suficientes. Disponer de personal competente y tener procedimientos eficientes son partes vitales de la cadena de frío. A todo ello se debe añadir una planificación operativa (logística de los programas de inmunización) que permita garantizar la calidad integral del proceso.

## Elementos de la cadena del frío

### RECURSOS HUMANOS

La complejidad en la planificación, la gestión y la ejecución de los programas de inmunización es cada vez mayor. El incremento de las vacunaciones infantiles, la potenciación de la vacunación de la población adulta y la aparición de nuevas vacunas, son, entre otras, las causas del crecimiento de los programas de vacunaciones en los últimos años.

Este crecimiento hace cada vez más evidente la necesidad de adecuar los recursos humanos a las nuevas características de estos programas. En este sentido, un elemento clave para el buen funcionamiento de los programas de vacunación es la figura del responsable de vacunas. Es necesaria la designación de un responsable de vacunas en cada nivel de aplicación. La persona designada estará formada en todos los aspectos relativos a la cadena de frío, a la logística, y a la termoestabilidad de las vacunas (tabla 1). La capacitación es imprescindible ya que el mejor equipo material pierde su utilidad si no se usa de forma adecuada.

Las principales actividades del responsable de vacunas son el control y cuidado del equipo y la coordinación y ejecución de todas las actividades relativas a la gestión de los programas de inmunización en su ámbito de competencia:

- Comprobar diariamente la temperatura, registrando la máxima y mínima en la gráfica mensual.
- Vigilar que el almacenamiento se realiza de manera adecuada.
- Supervisar la disponibilidad de vacunas, previendo las necesidades.
- Revisar periódicamente el espesor de la capa de hielo del congelador (no debe superar los 5 mm).
- Controlar la fecha de caducidad de cada lote, eliminando las vacunas caducadas.
- Comprobar la tarjeta de temperatura en el momento de recepción de las vacunas.

#### RECURSOS MATERIALES

Existe en el mercado gran diversidad de artículos para el transporte, almacenamiento, distribución y aplicación de vacunas.

#### EQUIPO PARA EL TRANSPORTE DE VACUNAS

Comprende los elementos que pueden ser necesarios para transportar las vacunas de un lugar a otro. Sus características variarán principalmente en función de la cantidad y tipo de vacunas, la duración prevista de la movilización y las circunstancias climatológicas, por lo que serán necesarios unos elementos u otros según la ocasión.

1. **Vehículos frigoríficos.** Existen diferentes tipos de vehículos frigoríficos, disponiendo la mayoría de ellos de una gran capacidad de contenido, lo cual implica que este medio de transporte se aconseje sólo para movilizar grandes cantidades de vacuna, como es el caso del transporte desde el laboratorio de fabricación a un centro de distribución de vacuna. Otras circunstancias, como por ejemplo grandes distancias para la distribución, podrían aconsejar también el uso de este medio de transporte.



2. **Vehículos no frigoríficos.** Normalmente para transportar las vacunas una vez suministradas por los laboratorios fabricantes se utilizan vehículos convencionales cuya capacidad varía en función del volumen de las vacunas a transportar y de los recursos existentes. Los vehículos más usados son furgonetas y automóviles, aunque también se usan motocicletas, bicicletas e incluso se transportan las vacunas a pie cuando no se dispone de otros medios.
3. **Contenedores con aislamiento térmico.** Hay una gran variedad de recipientes de diferentes tamaños y distinta capacidad de aislamiento con los que se pueden transportar vacunas cuando no se dispone de vehículos frigoríficos.
4. **Neveras portátiles.** Son elementos de gran importancia en la cadena del frío, ya que no solo se utilizan para el transporte de vacunas sino también como recurso de emergencia para el almacenamiento de éstas en el caso de avería (de corta duración) de la nevera principal o durante la limpieza de esta. También se utiliza para las vacunaciones fuera del centro vacunal.
5. **Cajas isotérmicas para el embalaje de vacunas.** En algunas ocasiones, y en función del tipo de vacuna, de su volumen y del tiempo de transporte, pueden utilizarse las cajas isotérmicas. Generalmente, estas cajas son de poliestireno, o bien, tienen revestimiento exterior e interior de cartón y material aislante de poliuretano. Para el embalaje y expedición de vacunas estas cajas deben adaptarse a las directrices marcadas a nivel mundial.
6. **Acumuladores de frío.** Son recipientes planos de plástico que están llenos de agua y se congelan. El acumulador de frío es imprescindible en cualquier fase de la cadena de frío, tanto para el transporte como para su almacenamiento. En el primero, para mantener la temperatura adecuada de las vacunas en su desplazamiento y en el segundo, porque en algunos casos tendrán que utilizarse para almacenar la vacuna durante un tiempo si se produce una avería de la nevera principal y no se dispone de una auxiliar.

## CONTROLADORES DE TEMPERATURA

En la cadena de frío se utilizan diversos instrumentos para controlar la temperatura de las vacunas, ya sea durante el transporte de estas o

su almacenamiento. Entre éstos, los más utilizados son los termógrafos, los termómetros y los indicadores químicos.

1. **Termógrafos:** son instrumentos que miden la temperatura de forma continua y la registran en una gráfica de papel. Estos aparatos tienen la ventaja de que permiten conocer con exactitud las oscilaciones de temperatura que ha sufrido la nevera.
2. **Termómetros:** se recomienda el uso de los termómetros de máximas y mínimas, de los cuales existe una gran variedad en el mercado (digitales, de esfera, etc.). Estos instrumentos permiten conocer en el intervalo de tiempo transcurrido desde el ajuste anterior, la temperatura mínima a la que se ha conservado la vacuna y la máxima alcanzada, como resultado de múltiples aperturas de la puerta, avería eléctrica, etc.
3. **Indicadores químicos**
  - a) **Indicadores de congelación:** Se trata de indicadores de temperatura de un solo uso, que muestran si las vacunas han estado expuestas a temperaturas excesivamente bajas. Básicamente hay dos tipos, que tienen un umbral de temperatura de  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  respectivamente. Su aplicación es útil para el control de las vacunas absorbidas (DT, DTP, Td y Hepatitis B) debido al riesgo de congelación al poder haber estado expuestas a temperaturas inferiores a  $-6,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  en el primer caso y a  $-1\text{ }^{\circ}\text{C}$  en el segundo.
  - b) **Indicadores de umbral crítico de temperatura:** son los que alertan sobre la exposición de las vacunas por encima de la temperatura deseada. Generalmente, se trata de una etiqueta adhesiva que, fijada sobre el producto, revela su exposición a una determinada temperatura, sobrepasada la cual se autoactiva apareciendo un cambio de color irreversible del indicador.
  - c) **Indicadores de tiempo/temperatura:** este indicador es un dispositivo semejante a una etiqueta que fijado a un producto permite una vez activado un sencillo registro de su exposición a determinadas temperaturas durante cierto tiempo. El indicador registra de forma combinada el factor tiempo y el factor temperatura en una sola lectura.
  - d) **Indicadores para acumuladores de frío:** Se trata de indicadores de temperatura reversibles, destinados a evitar la conge-

lación, por contacto con el acumulador, de algunas vacunas como por ejemplo la antitetánica o la DTP. Este indicador, que tiene forma de etiqueta, se adhiere al acumulador cuando está descongelado y vira de color de la forma siguiente: cuando el acumulador desciende por debajo de  $-4^{\circ}\text{C}$  cambia de violeta a amarillo. En este caso si el acumulador se pone en contacto físico con una vacuna de alto viraje de congelación (DTP, DT, Td, Hepatitis B) puede congelarla. Cuando el acumulador se encuentra a una temperatura superior a  $+4^{\circ}\text{C}$  pasa de amarillo a violeta. En este caso desaparece el riesgo de congelación para estas vacunas y en consecuencia, puede utilizarse para transportarlas.

## Equipo para el almacenamiento de vacunas

Comprende los elementos que se describen a continuación.

### 1. CÁMARAS FRIGORÍFICAS

Se utilizan generalmente para el almacenamiento de vacunas en el ámbito central y regional. En estos niveles el volumen medio de existencias de vacunas suele ser elevado, ya que, la vacuna almacenada ha de ser suficiente para varios meses, por este motivo una avería de la cámara puede tener graves consecuencias para los servicios de vacunación del país entero. La fiabilidad y la eficacia de las cámaras frías deben, por tanto, ser óptimas.

### 2. FRIGORÍFICOS Y CONGELADORES

Cuando no se requiera una gran capacidad de almacenamiento, como ocurre en los centros vacunales y en algunos centros de distribución sectoriales, el frigorífico será el elemento indicado para el almacenamiento de vacunas.

Para que funcione correctamente debe estar colocado en un lugar adecuado, resguardado de toda fuente de calor, separado unos 15 cm de distancia respecto a la pared trasera, para permitir que el calor se disperse, e instalado sobre una base debidamente nivelada. Deberá disponer de sistemas de alarma y generadores eléctricos de emergencia, que se activan en el supuesto de una desconexión accidental.

Existen diferentes normas y consejos que resultan fundamentales para el empleo correcto del frigorífico dentro de la cadena de frío:

- *Guardar acumuladores de hielo* o depósitos congelados en el compartimento del congelador para ayudar a mantener frías las vacunas en caso de avería o corte de energía (durante 6-12 horas).
- *No ocupar más de la mitad del espacio disponible* y dejar espacios vacíos entre las cajas, con el fin de permitir la circulación de frío.
- *Colocar las vacunas en bandejas sobre los estantes superiores*, siendo conveniente almacenar en el estante de menor temperatura (generalmente el superior) las vacunas de virus vivos (polio oral, triple vírica y vacuna antigripal) y en el estante de menos frío el resto.
- *Guardar en el lugar más accesible* las vacunas con fecha de caducidad más inmediata, así como las más utilizadas.
- *Rellenar los estantes inferiores* con botellas de plástico llenas de agua para ayudar a estabilizar la temperatura interna más rápidamente después de abrir la puerta.
- *No colocar nada en la puerta del frigorífico* ni en los estantes inferiores.
- *No colocar bebidas ni comidas* ni otros productos ajenos al programa de vacunación.
- *Verificar la temperatura* del frigorífico una o dos veces al día mediante un termómetro situado en la zona central de la nevera y hacer anotaciones en una gráfica (resulta práctico pegarla en el lateral del frigorífico). La temperatura debe oscilar entre 2 y 8 °C. Los controladores de temperatura pueden ser termógrafos que registran la temperatura de forma continua, termómetros de máxima y mínima, o indicadores químicos que alertan sobre la exposición a temperaturas no adecuadas.
- *Mantener el frigorífico cerrado* en caso de corte de energía y anotar la hora de inicio, duración y medidas tomadas. Cuando el corte se prolongue más de 6 horas, colocar las vacunas en cajas isotérmicas con acumuladores de frío. Una vez solucionada la avería, comprobar la temperatura máxima a que estuvo expuesta cada vacuna, el tiempo transcurrido desde el corte hasta que se alcanzó dicha temperatura y el número de dosis afectadas de cada uno de los tipos de vacu-

na. Con estos datos y utilizando las tablas de termo-estabilidad propias de cada vacuna puede establecerse la actitud correcta a seguir (tabla 1).

- *No abrir nunca el frigorífico* si no es estrictamente necesario.
- *Descongelar periódicamente el frigorífico* porque el acúmulo de escarcha disminuye su capacidad de enfriamiento.
- *Utilizar una correcta señalización.* Resulta muy útil escribir en una hoja situada en el exterior del frigorífico la ubicación exacta de las vacunas porque evitará aperturas innecesariamente prolongadas. Asimismo, es conveniente señalar en el interior los estantes con los diferentes tipos de vacunas colocados en ellos.

## Interrupción de la cadena de frío

En las situaciones en las que haya cualquier incidencia que rompa la continuidad del frío será necesario hacer una exacta valoración de los siguientes parámetros:

- Duración de la interrupción.
- Identificación de la causa, intentando solucionarla.

### DURACIÓN CORTA

Cuando sea previsible una corta duración, se mantendrá cerrada la puerta del frigorífico y se comprobará posteriormente la temperatura. En caso de corte eléctrico, el frigorífico podrá guardar la temperatura interna durante unas seis horas, siempre y cuando la puerta se mantenga permanentemente cerrada. Se pueden trasladar acumuladores de frío del congelador al refrigerador para intentar conservar mejor la temperatura.

### DURACIÓN PROLONGADA

Si se prevé una larga duración del problema térmico, se trasladarán las vacunas, recubiertas con acumuladores de frío, a otro frigorífico operativo.

En caso de detectarse que las vacunas han sido sometidas a temperaturas inferiores a 0 °C o superiores a 15 °C, no podrán ser adminis-

**Tabla 1. Termoestabilidad de las vacunas**

Vacuna	Temperatura de almacenamiento °C				Observaciones
	0-8	22-25	35-37	Mayor de 37	
<b>Toxoide tetánico y diftérico de forma monovalente o como parte de vacunas combinadas</b>	Estable durante 3-7 años	Estable durante meses	Estable durante semanas	45°: estable durante dos semanas  53°: pierde potencia después de pocos días  60-65°: pierde potencia después de pocas horas	Nunca deben congelarse
<b>Hepatitis B</b>	Estable durante 2-4 años	Estable durante meses	Estable durante semanas	45°: estable durante días	Nunca debe congelarse
<b>Hepatitis A</b>	Estable durante 3 años	Estable durante una semana	Estable durante una semana		Nunca debe congelarse
<b>Triple viral (SRP)</b>	Estable durante 2 años	Durante un mes puede retener potencia de hasta 50%	Retiene potencia durante una semana, pero puede perder 20-50% de potencia	41°: pérdida de potencia en 2-3 días  54°: 80% pérdida de potencia tras un día	Su factor limitante es el componente sarampión. Administrar inmediatamente tras reconstituirse. Proteger de la luz. Para almacenamiento largo puede congelarse a 25°
<b>Pertusis</b>	Estable durante 18-24 meses aunque con disminución lenta y continua de potencia	Estabilidad variable. Algunas vacunas permanecen estables durante 2 semanas	Estabilidad variable. Algunas vacunas pierden 50% de potencia a la semana	45°: pérdida 10% de potencia por día  50°: rápida pérdida de potencia	No debe ser congelada
<b>Fiebre amarilla</b>	Estable durante 2-3 años	Pérdida 50% de potencia a los 3-10 meses	Pérdida 50% de potencia a los 10-20 meses		

**Tabla 1. Termoestabilidad de las vacunas (cont.)**

Vacuna	Temperatura de almacenamiento °C				Observaciones
	0-8	22-25	35-37	Mayor de 37	
<b>Varicela</b>	Estable durante 2 años				La vacuna se puede congelar. El disolvente se debe almacenar en el refrigerador o a temperatura ambiente
<b>BCG</b>	Estable durante 1 año	Estabilidad variable. 20-30% de pérdida de viabilidad a los 3 meses	Estabilidad. 20% de pérdida de viabilidad a los 3-14 días	Inestable. 70°: 50% pérdida de potencia a los 30 minutos	
<b>Meningococo (conjugada)</b>	Estable durante 18 meses	Estable durante tres meses			No congelar
<b>Meningococo (polisacárida)</b>	Estable durante 2 años	A+C: estable durante meses.	Pérdida 50% de potencia a las 4 semanas		No congelar
<b>Neumococo (conjugada)</b>	Estable durante 2 años				No congelar
<b>Rabia (células diploides humanas)</b>	Estable durante 3,5 años	Estable durante 11 semanas	Estable durante 4 semanas		
<b>Encefalitis japonesa</b>	Estable durante un año (puede perder 5% potencia)	Estable durante 20 semanas (puede perder 9% potencia)	Estable durante 6 semanas (pérdida 14% potencia a las 18 semanas)	40°: 10% pérdida potencia en 2 semanas, 27% en 6 semanas	
<b>Antitifoidea oral Ty21a</b>	Necesita refrigeración. Su actividad depende del contenido residual	Pérdida progresiva de potencia con el almacenamiento prolongado	Inestable. Conserva mínima actividad tras 12 horas	Inactiva	

tradas sin antes comprobar su actividad por parte del suministrador, por lo que con frecuencia deberán eliminarse. Para subidas de temperatura entre 10-15 °C habrá que valorar la posible pérdida de potencia, teniendo en cuenta que las subidas de temperatura son acumulativas.

#### ACTITUD ANTE UNA SOSPECHA DE CONGELACIÓN

Si hay vacunas congeladas se desecharán todas las vacunas almacenadas, a excepción de la polio oral y triple vírica (SRP), que no se inactivan con la congelación. Es imprescindible seguir las recomendaciones del fabricante respecto al modo y tiempo de utilización

De manera general, cuando haya dudas sobre la buena conservación y se sospeche que una vacuna DTP, dT o combinada ha sido congelada, lo cual contraindica su administración, debe realizarse la llamada prueba de floculación o agitación, que se hará de la siguiente forma:

- Seleccionar un frasco sospechoso y otro que no haya sido expuesto a bajas temperaturas.
- Agitar ambos frascos vigorosamente y después dejarlos sobre la mesa.
- Observar la vacuna: si ha sido congelada, el líquido contendrá flóculos y partículas granuladas, aparece menos denso y blanquecino, después de 15 minutos se visualizan sedimentos en el fondo del frasco y tras media hora se observa un sedimento compacto totalmente separado del líquido, el cual se desplaza con dificultad al mover el frasco.

#### ALGUNAS SITUACIONES PARTICULARES

**Vacuna oral de poliomeilitis.** Es una de las más sensibles al calor, reduciéndose su potencia con la exposición al calor en breves periodos de tiempo. Por tanto, en caso de sospecha deberá desecharse la vacuna.

**Vacuna triple viral (SRP).** Es relativamente termoestable. Sin embargo, si se interrumpe la cadena de frío y la temperatura llega a los 37 °C, la vacuna puede volverse completamente ineficaz, especialmente su componente antisarampionoso. Si se almacena entre 0 y 8 °C sin reconstituir puede mantener su eficacia durante 2 años o más. La vacuna reconstituida debe desecharse al cabo de 8 horas, independientemente de la temperatura a la cual se haya mantenido.



**Vacuna dT.** Al contrario que la anterior, la vacuna dT es capaz de resistir a temperaturas elevadas durante varios meses.

**El diluyente.** Este componente se emplea para reconstituir las vacunas deshidratadas (liofilizadas), debiendo mantenerse en lugar fresco, pero no necesariamente en refrigeración. No debe someterse a altas temperaturas, pudiendo almacenarse en el frigorífico.

## Manipulación de las vacunas

Debe llevarse a cabo por personal con la formación adecuada. Existen unas normas que deben cumplirse en el lugar de vacunación.

### APERTURA DE ENVASES

Los envases multidosis deberán ser agotados durante la jornada de vacunación, por lo que conviene ajustar los horarios y citas vacunales. Las dosis no aplicadas de estos viales deberán ser desechadas. Igualmente, las vacunas liofilizadas reconstituidas no aplicadas durante las 8 horas siguientes a su preparación deberán desecharse.

### EXPOSICIÓN A LA LUZ

Una vez abierto el envase multidosis deberá retornarse al frigorífico si la siguiente aplicación es inmediata, de manera que no sea expuesto a la luz ni a la temperatura ambiente. En general, las vacunas víricas deben preservarse de la luz y su conservación y manipulación debe ser muy cuidadosa ya que pueden sufrir pérdida de actividad.

### PLAZO DE CADUCIDAD

Se llevará un registro de las vacunas recibidas y de las administradas, anotando fechas y lotes, así como la previsión de necesidades. Las vacunas deben ser aplicadas según el orden de caducidad, priorizando los lotes de caducidad más próxima. La fecha límite de caducidad es el último día del mes indicado en el envase. *No utilizar nunca vacunas caducadas.*

## ADMINISTRACIÓN

El alcohol puede inactivar las vacunas de virus vivos. Para desinfectar la zona se aconsejan antisépticos tipo clorhexidina al 20%, povidona yodada o agua oxigenada. Mezclar el disolvente con el principio activo y agitar hasta conseguir la homogeneización de la solución.

## EQUIPO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS

En la estrategia global que se impone para reducir al mínimo el riesgo de infección asociado a las inyecciones, la elección y aprovisionamiento de material de inyección adecuado son de gran importancia, al igual que una política clara, una formación apropiada y una puesta en marcha eficaz para la seguridad del conjunto de un programa de inmunización.

### 1. *Material de inyección*

- a) Agujas y jeringas esterilizables. Las agujas y jeringas esterilizables son sin duda las que representan el mayor riesgo de mala utilización pudiendo exponer a los pacientes o a los agentes de salud a microorganismos patógenos de origen sanguíneo. A pesar de esto, la precariedad de recursos de algunas zonas o países impide la utilización de otras técnicas.

La transmisión de la enfermedad a la comunidad, como consecuencia de una eliminación peligrosa de este material, es muy baja ya que, al reutilizarlo constantemente, la eliminación es mínima.

- b) Jeringas y agujas desechables. Las jeringas y agujas desechables son esterilizadas en el momento de su fabricación. Si se conservan de forma adecuada, su esterilidad está garantizada hasta la fecha de caducidad impresa en cada paquete.

Este material está concebido para un sólo uso, debiendo ser eliminado inmediatamente y con métodos seguros. La destrucción por incineración a altas temperaturas es el medio más eficaz para garantizar que las agujas y las jeringas estén exentas de agentes patógenos y al mismo tiempo evitar su reutilización.

- c) Jeringas autobloqueantes. Un mecanismo incorporado a la jeringa evita el retorno del émbolo después de una sola utilización, lo cual impide automáticamente que la jeringa sea utilizada por segunda vez.

El calibre de estas jeringas es de 0,5 ml, que es la dosis estándar para todas las vacunas del EPI excepto para la BCG, para la cual será preciso disponer de jeringas autobloqueantes de mayor calibre.

La jeringa autobloqueante es el tipo de material desechable recomendado para la administración de vacunas inyectables. La utilización de material desechable tradicional solo debe mantenerse cuando exista la garantía absoluta de que las jeringas y las agujas son destruidas tras un solo uso.

- d) Inyectores sin aguja. Los inyectores sin aguja permiten administrar las vacunas mediante el disparo del líquido a alta presión, la cual es producida por un sistema hidráulico o mecánico. Este es el elemento idóneo para administrar vacunas cuando se trata de campañas masivas, aunque la reciente comercialización de pequeños inyectores debería permitir próximamente la utilización de este sistema en grupos reducidos.

## **2. Esterilizadores**

En las zonas o países donde debido a la escasez de recursos haya de utilizarse material no desechable, éste deberá ser esterilizado mediante esterilizadores de vapor o de presión, los cuales están provistos de válvulas que permiten una esterilización hasta los 2.100 m de altitud. Si la altura es superior, será necesario aumentar el tiempo de duración de la operación.

Existen dos tipos de esterilizadores:

- a) Esterilizadores de vapor. Son los adecuados para las jeringas esterilizables monodosis de materia plástica.
- b) Esterilizadores de presión. Tienen la ventaja de poder ser utilizados para otros programas en el propio centro asistencial.

La vida media de los esterilizadores debería ser de 10 años, teniendo un mantenimiento sistemático durante este período. Los fabricantes

recomiendan que la junta de goma y la válvula de seguridad de cada esterilizador sea reemplazada cada año.

### ***3. Vacunas en jeringa precargada***

La tendencia actual en nuestro medio es hacia las vacunas monodosis en jeringa precargada lo que hace que no se tenga que tomar ninguna decisión en cuanto a la elección del material de inyección. No obstante, este material debe ser eliminado de forma adecuada.

#### CONTENEDORES DE RESIDUOS

Las agujas desechables deberán ser eliminadas adecuadamente tras ser sometidas a tratamiento térmico. Para su recogida en el centro vacunal se utilizarán recipientes impermeables, rígidos y a prueba de pinchazos. Estos recipientes deberán reunir las siguientes características técnicas: estanqueidad total, opacidad a la vista, resistencia a la rotura, asepsia total en su exterior, ausencia total en su exterior de elementos punzantes y cortantes y sistema de cierre hermético que impida su apertura accidental.

Los viales utilizados, se depositarán en los adecuados biocontenedores de seguridad, teniendo en cuenta que las vacunas tienen la consideración de residuos especiales, patológicos o infecciosos, en los casos de preparados vacunales que contienen cepas vivas atenuadas

### **Bibliografía**

- Batalla J, Fernández Lara N. Pautas de transporte, distribución y conservación de las vacunas. En: Salleras LI. Vacunaciones preventivas. Principio y aplicaciones. Masson, Barcelona 1998; 543-563.
- Cold Chain Equipment. [http://www.who.int/vaccines-access/vaccines/Vaccine\\_Cold\\_Chain/cold\\_chain\\_equipment.htm](http://www.who.int/vaccines-access/vaccines/Vaccine_Cold_Chain/cold_chain_equipment.htm)
- Comité Asesor de Vacunas (CAV). Manual de Vacunas en Pediatría. 2ª ed. Asociación Española de Pediatría. Madrid 2001.
- Comité Asesor de Vacunas. AEP. Programa de Actualización en Vacunas. Módulo 1: Aspectos Generales de la Vacunas. Ed. Doyma. Madrid, 2002.

- Department of Vaccines and other Biologicals. World Health Organization. Testing the correlation between vaccine vial monitor and vaccine potency. Geneva 1999 WHO/V&B/99.11.
- EPI/CCIS. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines. WHO, Geneva, 1992 (Documento EPI/CCIS/81.4 Rev.6).
- Expanded Programme on a Immunization Global Programme for Vaccines and Immunization. Vaccine vial monitor. Training Guidelines World Health Organization Geneva 1996 WHO/EPI/LHIS/96.04.
- Galazka A, Milstien J, Zaffran M. Thermostability of vaccines. WHO/GPV/98.07. Geneva. Suiza.
- Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on Immunization. Vaccine vial monitor and opened vial policy. World Health Organization. Geneva 1996 WHO/EPI/LHIS/96.01.
- Urbiztondo L, Peña A, Boldú M, Taberner JL, Batalla J. Implicaciones logísticas de la evolución de los calendarios de vacunación y de las presentaciones de las vacunas. *Vacunas Invest Pract* 2001;2: 58-63.
- WHO/EPI/LHIS. Equipment performance specifications and test procedures. E1: Equipment performance specifications for cold rooms and freezer rooms. WHO, Geneva, 1997.
- WHO/EPI/LHIS. Equipment performance specifications and test procedures. E2: Equipment performance specifications for motorcycles. WHO, Geneva, 1997.
- WHO/EPI/LHIS. Equipment performance specifications and test procedures. E3: Equipment performance specifications for refrigerators and freezers. WHO, Geneva, 1997.
- WHO/EPI/LHIS. Equipment performance specifications and test procedures. E4 & E11: Equipment performance specifications for insulated containers. WHO, Geneva, 1997.
- WHO/EPI/LHIS. Equipment performance specifications and test procedures. E5: Equipment performance specifications for icepacks. WHO, Geneva, 1997.

- WHO/EPI/LHIS. Equipment performance specifications and test procedures. E6: Equipment performance specifications for temperature monitoring devices. WHO, Geneve, 1997.
- WHO/EPI/LHIS. La securite des injections dans les services de vaccination: politique recommandée par l'OMS. Ginebra: WHO, 1995 (Série techniques OMS. Logistique pour la santé n° 94.1).
- WHO/EPI/LHIS. Reduire le risque d'injections dangereuses dans les programmes de vaccination: le rôle du matériel d'injection. Ginebra: WHO, 1995 (Série techniques OMS. Logistique pour la santé n° 94.2).
- WHO/EPI/MLM. Assurer le fonctionnement de la chaîne du froid. Ginebra: OMS, 1993 (Série Formation des Cadres Moyens n° 91.5 Rév. 1).
- WHO/EPI/LHIS (TECHNET). Logistique du PEV et chaîne du froid: améliorer la qualité, 1990. Ginebra: OMS, 1990 (Série Logistique et Santé n° 90.5).
- WHO/EPI. Safe vaccine handling, cold chain and Immunizations. A manual for the Newly Independent States. World Health Organization, Geneva, 1998.
- WHO/V&B/ World Health Organization Department of Vaccines and Biologicals. Product Information Sheets 2000 edition Equipment for: Expanded Programme on Immunization (EPI) Acute Respiratory Infections (ARI) Blood Safety (BLS) Emergency Campaigns (EC) Primary Health Care (PHC) Geneva 2000.
- World Health Organization. Department of Vaccines and other Biologicals. Temperature monitors for vaccines and the cold chain Cold-chain monitor Vaccine vial monitor Freeze Watch™ Stop! Watch™ DT and TT shipping indicator Geneva 1999 WHO/V&B/99.15.



## Capítulo 5

### PROCEDIMIENTOS GENERALES DE ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS

ENRIQUE BERNAOLA ITURBE Y  
MARÍA GARCÉS SÁNCHEZ

#### Normas generales para la administración de vacunas

En todos los centros dispensadores de vacunas debe haber una persona que sea la que se ocupe de inmunizar a todos los niños o adultos que acudan a vacunarse a dicho centro. El personal sanitario que administre vacunas debe conocer todos los aspectos de interés relacionados con su manipulación, administración y contraindicaciones. Se debe contestar con aplomo y seguridad a las preguntas que puedan formular los padres y estar en disposición de explicar concisamente las ventajas que tienen las vacunas para el niño y para el colectivo. Por el momento, en España no es necesario el consentimiento informado escrito de los padres para cada vacunación. Antes de la administración de una vacuna debe realizarse una historia clínica en relación con la posible existencia de una contraindicación absoluta o relativa (temporal) que haga posponer la vacunación (ver capítulo 3h); se deberá informar a los padres de todos los aspectos de la vacunación (Tabla 1) y realizar una anamnesis previa (Tabla 2).

El/los pediatras del centro y el personal que administra habitualmente las vacunas deberá estar formado en cuanto al manejo, reconoci-

**Tabla 1. Información a los padres previa a la vacunación**

- Beneficios (individuales y colectivos) y riesgos de las vacunas
- Calendario de vacunaciones para ese niño, intervalos y nº de dosis
- Vacuna que se administra
- Enfermedad/es que se van a prevenir con la vacuna
- Posibles efectos adversos
- Actitud si ocurre un episodio adverso y dónde acudir

**Tabla 2. Anamnesis previa a la vacunación**

- Antecedentes de vacunaciones
- Antecedentes de enfermedades previas
- Antecedentes de alergias medicamentosas, alimentarias, otras
- Infecciones frecuentes en el niño, descartar inmunodeficiencia
- Existencia de enfermos inmunodeprimidos en el entorno del niño
- Embarazo\*
- Reacciones alérgicas o sistémicas a vacunas previas
- Medicamentos tomados recientemente (esteroides, inmunoglobulinas, transfusiones de sangre o plasma, etc.)

\* En adolescentes.

miento y tratamiento inmediato de posibles reacciones adversas en especial anafilácticas asociadas a las vacunas. En cada centro de vacunación debe poder disponerse de forma inmediata de medicación, instrumentación y material para afrontar una posible situación de emergencia que pueda producirse tras la administración de una vacuna.

Es recomendable que el personal sanitario responsable del centro esté inmunizado frente a todas las enfermedades inmunoprevenibles y potencialmente contagiosas.

Se debe ser lo más flexible en cuanto a horarios, circunstancias puntuales de salud (catarros, toma de antibióticos, enfermedades crónicas, ambiente epidémico puntual en la comunidad o familia, etc.). Para esto, tanto el pediatra como el sanitario que directamente vacuna deben tener una buena formación en vacunología y la posibilidad de hacer una consulta que sea rápida y de confianza. Es necesario no perder ocasiones de vacunación por motivos que no contraindican la vacunación.



## Procedimientos previos a la vacunación

Previamente a la vacunación es necesario cerciorarse de los puntos indicados en la tabla 3.

**Tabla 3. Procedimientos previos a la vacunación**

1. Verificar el estado de conservación de las vacunas
2. Conocer y comprobar las características y el estado del producto que se va a administrar
3. Comprobar el carné de vacunación del niño
4. Preparar el material y comprobar que está disponible y en buen estado. Tener a punto el material necesario frente a una urgencia vital relacionada con la vacunación
5. Lavarse las manos antes y después de vacunar
6. Preparar adecuadamente la vacuna
7. Utilizar jeringas y agujas de un solo uso. Elegir la aguja adecuada
8. Limpiar la piel con agua destilada, suero fisiológico o antisépticos
9. Elegir el lugar adecuado donde administrar la vacuna
10. Comprobar que se dispone de contenedores específicos para depositar el material de desecho una vez finalizado el acto vacunal

### 1. COMPROBAR EL ESTADO DE CONSERVACIÓN DE LAS VACUNAS

- Toda vacuna debe siempre conservarse refrigerada en la nevera, evitando que pueda llegar a congelarse porque perdería todo su efecto. Deberá comprobarse, antes del comienzo de la jornada y antes de proceder a la vacunación, la temperatura de la nevera donde estén almacenadas, revisando el termómetro de máximos y mínimos y las hojas de registro de temperatura de días anteriores para comprobar que no se haya producido ninguna incidencia que haya podido afectar al estado de conservación de las vacunas.
- La vacuna triple vírica (SRP) y la vacuna antitifoidea oral deberán conservarse protegidas de la luz.

## 2. CONOCER Y COMPROBAR LAS CARACTERÍSTICAS Y EL ESTADO DEL PRODUCTO QUE SE VA A ADMINISTRAR

- Si no se está familiarizado con la vacuna a administrar, hay que revisar su ficha técnica.
- Comprobar las características del producto: nombre comercial, forma de presentación, dosis, modo de conservación, posología, vía y lugar de administración, fecha de caducidad (es válida hasta el último día del mes indicado), y aspecto físico de la vacuna. Hay que conocer que algunas vacunas una vez reconstituidas tienen un tiempo límite de aplicación transcurrido el cual la vacuna pierde validez. También es necesario conocer que los productos a administrar no son siempre un líquido transparente, en ocasiones tienen un cierto grado de turbidez y si han sido congelados inadvertidamente puede apreciarse al trasluz cristales en suspensión en el líquido (floculación).
- En las vacunas liofilizadas se debe siempre mezclar dicho componente con el disolvente que puede ser en algunas vacunas combinadas los componentes líquidos de la vacuna (ej.: vacunas pentavalentes). No se deben mezclar vacunas en una misma jeringa salvo que se trate de una vacuna combinada o que la mezcla esté admitida y así conste en la ficha técnica. Tampoco se debe prescindir de algún componente de una vacuna combinada y siempre ceñirse a la ficha técnica del producto.

## 3. COMPROBAR EL CARNÉ DE VACUNACIÓN DEL NIÑO

- Verificar la historia vacunal del niño y asegurarse de qué vacuna o vacunas deben ser administradas.

## 4. PREPARAR EL MATERIAL Y COMPROBAR QUE ESTÁ DISPONIBLE Y EN BUEN ESTADO

- Preparar el siguiente material:
  - Jeringas y agujas estériles, desechables, de un solo uso.
  - Agua estéril y algodón.
  - Vacunas.
  - Contenedor de plástico rígido para desechar las agujas utilizadas.

- Tener a punto el material necesario frente a una urgencia vital relacionada con la vacunación.
- Deberá estar preparado y revisado el siguiente equipo, por si se produce una reacción anafiláctica inesperada:
  - Equipo de reanimación cardiorrespiratoria.
  - Dos ampollas de adrenalina a 1:1.000.

## 5. LAVARSE LAS MANOS ANTES Y DESPUÉS DE VACUNAR

- Lavarse siempre las manos antes y después de vacunar, con el fin de evitar el riesgo de transmisión o adquisición de infecciones. Para el lavado de manos debe utilizarse jabón o antisépticos que no contengan alcohol. No es necesario el uso de guantes, estando justificado su uso sólo en caso de riesgo de contacto con fluidos corporales potencialmente infecciosos o en caso de presentar heridas abiertas en las manos.

## 6. PREPARAR ADECUADAMENTE LA VACUNA

- Agitar enérgicamente el vial de la vacuna hasta conseguir su homogeneización. En vacunas liofilizadas, siempre mezclar el principio activo con el disolvente.

## 7. UTILIZAR JERINGAS Y AGUJAS DE UN SOLO USO. ELEGIR LA AGUJA ADECUADA

- Elija la aguja adecuada según la vía de administración, el lugar anatómico y el tipo de vacuna (Tabla 4).

## 8. LIMPIAR LA PIEL CON AGUA DESTILADA, SUERO FISIOLÓGICO O ANTISÉPTICOS

- Es necesario limpiar la piel con agua destilada, suero fisiológico o antiséptico, como povidona yodada o agua oxigenada. A pesar de que no existen datos que lo confirmen, se prefiere evitar el uso de alcohol o desinfectantes que lo contengan por la posibilidad de inactivar las vacunas de virus vivos.

**Tabla 4. Aguja adecuada según la vía de administración y el lugar anatómico**

Vía de administración	Ángulo de inyección	Calibre (Gauges) (mm)	Longitud (cm)	Color cono
<b>INTRADÉRMICA</b> Antebrazo 1/3 superior brazo	(15°)	25 (0,5 mm) 27 (0,4 mm)	1,6 1,8	Naranja Gris
<b>SUBCUTÁNEA</b>	(45°)	25 (0,5 mm) 27 (0,4 mm)	1,6 1,8	Naranja Gris
<b>INTRAMUSCULAR</b> Niño bajo peso (vasto externo) Niño (deltoides) Niño (vasto externo) Niño (glúteo) - Adulto (deltoides) - Adulto (glúteo)	(90°)	25-27 (0,4-0,5 mm) 23-25 (0,5-0,6 mm) 22-23 (0,7-0,6 mm) 23 (0,6 mm) 23 (0,6 mm) 21 (0,8 mm)	1,6 2,5-1,6 3-2,5 2,5 2,5 4	Naranja Azul-naranja Negra-azul Azul Verde Verde

#### 9. ELEGIR EL LUGAR ADECUADO DONDE ADMINISTRAR LA VACUNA

- Seleccione el lugar de la punción en base a la vía de administración, volumen del material inyectado y tamaño del músculo del sujeto. Si se van a administrar dos preparados vacunales, se elegirá un punto anatómico distinto para cada uno de ellos.
- En caso de que sea necesario administrar más de dos preparados vacunales se deberá hacer en la región antero lateral del muslo por su gran masa muscular. Separar las inyecciones de 2 a 5 cm para que en el caso de que aparezca una reacción local de una de las vacunas ésta sea fácilmente identificable. En niños mayores y en adultos, el músculo deltoides puede usarse para múltiples inyecciones intramusculares si es necesario. La localización de cada inyección debe quedar recogida en la historia del paciente.

#### 10. COMPROBAR QUE SE DISPONE DE CONTENEDORES ESPECÍFICOS PARA DEPOSITAR EL MATERIAL DE DESECHO

- Residuos tipo III de riesgo biológico, contenedores amarillos para incineración

## Vías de administración

Una vacuna se administra eligiendo una u otra vía en función de los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en diversos ensayos clínicos y estudios previos antes de su autorización y comercialización. Debe administrarse siguiendo las indicaciones de la ficha técnica del producto, por tratarse de la vía que con toda probabilidad minimizará los efectos secundarios y asegurará la máxima inmunogenicidad.

Existen vías de administración conocidas y ampliamente probadas, como la vía oral, y la vía parenteral, y otras en fase de desarrollo, como la intranasal o intramucosa.

Los preparados vacunales de administración parenteral o inyectables pueden aplicarse en distintos lugares según su composición y la vía recomendada (Tabla 5).

**Tabla 5. Vías de administración**

Vía de administración	Tipo de vacuna	Lugar
<b>Oral</b>	Antipoliomielitis atenuada (VPO) Fiebre tifoidea (oral) Anticolérica oral	Boca
<b>Intradérmica</b>	BCG	Tercio superior del brazo
<b>Subcutánea o intramuscular</b>	Triple vírica (SRP) Poliomielitis inactivada (VPI) Neumocócica Meningocócica Fiebre tifoidea (parenteral) Fiebre amarilla Varicela	Vasto externo o deltoides
<b>Intramuscular</b>	Hepatitis B Hepatitis A DPT, DT, Td, T, D, P, DTP, Hib, DTPa Gripe Haemophilus influenzae tipo b Neumocócica conjugada Rabia (HDCV, VRA)	Vasto externo o deltoides

## VÍA ORAL

- Tras la vía parenteral, es la vía de administración más frecuente y generalizada para algunas vacunas: polio oral en forma líquida (VPO), anti-tífica Ty21a en cápsulas, cólera CVD103-HgR liofilizada y rotavirus.
- En esta vía, los mecanismos de acción se basan en la estimulación inmunitaria a través de las mucosas, mecanismo que comparte con las vacunas actualmente en desarrollo, como, por ejemplo, las vacunas inhaladas antigripales.
- La administración se realiza del siguiente modo (Figura 1).
  - Si se utilizan viales monodosis, se darán directamente en la boca.
  - En el caso de viales multidosis se administrará con el gotero especial que suministra el fabricante con la vacuna.
  - Si hubiese regurgitación o vómito en los primeros 15 minutos tras la administración de la vacuna, es necesario administrar una nueva dosis. Si la segunda dosis no es retenida y vuelve a vomitar o regurgitar, hay que valorar posponer la administración para otra visita sin considerar dicha dosis en el número total necesario para la correcta inmunización.
- La lactancia materna no interfiere en la inmunización.
- Tras su ingestión, la respuesta inmunitaria se produce principalmente en dos estructuras:
  - a) De manera aferente, en el tejido linfoide organizado, constituido por los folículos mucosos que forman las placas de Peyer, se produce la entrada del antígeno vacunal y se inicia la respuesta inmune que dará lugar a la formación, a nivel sistémico, de IgM e IgG.
  - b) De manera eferente, desde el tejido linfoide difuso, conformado por la lámina propia de la mucosa, y a través del estímulo provocado por las células B diferenciadas a través del tejido linfoide organizado, se produce una respuesta secretora mediada principalmente por inmunoglobulinas de la clase IgA que genera una inmunidad local. También, a través de este mecanismo, se induce una actividad colaboradora o citotóxica de células T.

## VÍA INTRADÉRMICA

Consiste en la introducción de una pequeña cantidad de antígeno vacunal o producto biológico en la dermis (Figura 2). La localización empleada es la superficie ventral del antebrazo o en la parte superior del brazo (Figura 3).

La administración intradérmica produce la estimulación inmunitaria del siguiente modo: tras depositarse el producto, éste es absorbido a nivel local de manera lenta y paulatina. El antígeno es transportado por la corriente sanguínea desde la dermis hasta la base de la epidermis a través del plexo papilar. En este momento se inicia la reacción que dará como respuesta la formación de anticuerpos IgM y posteriormente de anticuerpos IgG.

Es esencial poner especial atención a la técnica y a la profundidad del pinchazo, pues si éste se realizase de manera subcutánea en vez de intradérmica, la cantidad de masa antigénica que recibiría el paciente sería sustancialmente inferior (0,01 ml a 0,1 ml), si se inyecta incorrectamente en dermis supone una menor inmunogenicidad de la vacuna.

Para asegurar que el producto inyectado se deposite en la dermis y no en el tejido celular subcutáneo se debe utilizar una aguja de un calibre entre 25 a 27 Gauges y una longitud entre 16-18 mm. La punción se realizará colocando la aguja con el bisel hacia arriba, manteniendo un ángulo de 15° paralelo al eje longitudinal del antebrazo. La inyección ha de ser lenta y, si se realiza correctamente, aparecerá una pápula en el punto de inyección que desaparecerá espontáneamente tras unos minutos. Esta vía se utiliza para la administración de las vacunas BCG, aunque en algunos países está aprobada para la vacuna antirrábica.

## VÍA SUBCUTÁNEA O HIPODÉRMICA

Consiste en la introducción del preparado vacunal debajo de la piel, en el interior del tejido celular subcutáneo (Figura 4). Tiene el mismo mecanismo de acción para la estimulación inmunológica que la vía intradérmica, salvo que el antígeno es transportado a través del plexo cutáneo hasta la dermis, desde donde sigue el mismo curso a través del plexo papilar hacia la epidermis, donde se absorbe de forma lenta y local para finalmente generar la producción de anticuerpos IgM e IgG.

Las inyecciones subcutáneas pueden aplicarse en:

- a) La cara antero lateral del muslo en los niños menores de un año (Figura 5).
- b) En la parte superior del brazo, región del músculo deltoides, en niños mayores de un año y adultos (Figura 6).

Para una correcta administración se debe insertar la aguja en el pliegue producido al pellizcar con los dedos la piel y el tejido celular subcutáneo. Se recomienda una aguja de calibre entre 25 a 27 Gauges y de longitud entre 16-18 mm. El ángulo de inyección de la aguja con respecto a la piel debe ser de 45° (Figura 7).

### VÍA INTRAMUSCULAR

Las vacunas que se administran por vía intramuscular tienen la particularidad de quedar depositadas en un tejido altamente vascularizado pero, comparado con las dos vías anteriormente expuestas, intradérmicas y subcutáneas, pobre en células presentadoras de antígenos.

Por ello es necesario que el producto vacunal permanezca un tiempo más prolongado en el lugar de inoculación para así garantizar que se produzca una estimulación inmunitaria adecuada. Estas vacunas contienen adyuvantes con los que se combina en forma de partículas, es decir, el antígeno está absorbido en una sustancia gelatinosa (hidróxido o fosfato de aluminio) que actúa como depósito y lo va liberando de forma paulatina.

Por tanto, las vacunas intramusculares deben administrarse en zonas anatómicas de masa muscular profunda para que así la absorción del antígeno sea óptima y, a la vez, el riesgo de lesión vascular o neurológica sea mínimo (Figura 8).

En los recién nacidos, lactantes y niños menores de 12 meses, el lugar indicado para la inyección intramuscular de vacunas es la zona superior y antero lateral del muslo correspondiente a la masa muscular del vasto externo (Figura 5). Para localizar el punto de inyección se divide en tres partes iguales el espacio entre el trocánter mayor del fémur y la rodilla y se traza una línea media horizontal que divida el muslo. En el tercio medio de la parte externa del muslo, justo encima de la línea horizontal, se encuentra el punto de inyección. La mejor posición para suje-



tar al niño es la de decúbito supino (Figura 9). Así el músculo estará más relajado.

Entre los 18 y 36 meses, es aconsejable realizar una valoración individualizada de la musculatura de cada paciente para elegir el lugar adecuado. A partir de los 18 meses, la región anatómica más aconsejable y de mayor preferencia es el deltoides (Figura 6). El punto de inyección se encuentra delimitado por un triángulo de base en el borde inferior del acromion y del vértice inferior debajo del lugar de inserción del músculo deltoides (Figura 10). A pesar de ello es mejor valorar individualmente en cada niño que el músculo tenga suficiente grosor y esté bien desarrollado. De no ser así, es conveniente usar el vasto externo aunque pueda provocar dolor al caminar en los días siguientes a la vacunación.

Está desaconsejada, especialmente en los lactantes, la inyección intramuscular en la región glútea (cuadrante superior externo de los glúteos) por dos motivos:

- a) Evitar posibles lesiones en el nervio ciático.
- b) En los lactantes y niños, esta zona contiene gran cantidad de tejido graso profundo y, por tanto, la probabilidad de que la vacuna quede depositada en músculo es mucho menor, con lo que la absorción del antígeno sería incorrecta y restaría inmunogenicidad al preparado vacunal. En algunas vacunas, como la vacuna frente a la hepatitis B, se ha demostrado en ensayos clínicos sobre adultos una menor inmunogenicidad cuando se administra en esa zona. Sólo excepcionalmente, en niños que caminen desde al menos un año antes o a partir de la edad de tres años, podría utilizarse esta localización.

Las vacunas que contienen adyuvantes deben inyectarse profundamente en la masa muscular y jamás deben administrarse de forma subcutánea o intradérmica ya que pueden provocar irritación local, inflamación, formación de granulomas e incluso necrosis (Figura 8).

Por todo lo expuesto anteriormente, la elección de la aguja debe realizarse en función de la edad y lugar anatómico elegido para la punción para asegurar una correcta administración. Con una aguja corta se corre el riesgo de inyectar en el tejido graso subcutáneo en vez de en el tejido muscular; si, por el contrario, la longitud de la aguja es excesiva cabe la posibilidad de lesionar estructuras neuro-vasculares u óseas.

Se ha observado que la intensidad de las reacciones locales tras la vacunación está más en relación con la longitud de la aguja utilizada que con su calibre. Es la longitud, y no el calibre, lo que aumenta la reactividad de una vacuna. Se produce menor reactividad a mayor longitud. Hay que definir la longitud adecuada de la aguja para cada edad y tener presente que la utilización de agujas muy largas puede comportar riesgo de punción del periostio.

- En los niños menores de dos meses, la aguja recomendada es la de 16 mm de longitud (25 G, cono de color naranja) con un ángulo de inyección de 90°.
- A partir de los cuatro meses de edad, la aguja recomendada es la de 25 mm de longitud (23 G, cono de color azul), con un ángulo de 90°.
- Si la masa muscular es reducida, la aguja puede insertarse de forma ligeramente oblicua, con un ángulo superior a 65°.

## OTRAS VÍAS

Existe una formulación de vacuna de la gripe no comercializada todavía en España, que se administra por vía intranasal en aerosol. Se trata de una vacuna de virus vivos atenuados y supone un gran avance pues inicia esta vía de administración que puede facilitar considerablemente la administración de otras vacunas en el futuro. Los estudios de inmunogenicidad y seguridad realizados antes de su comercialización han sido plenamente satisfactorios. Esta vía estará indicada claramente en una vacuna como la de la gripe (necesita una dosis anual).

## Consideraciones finales

Se pueden poner varias vacunas en el mismo acto vacunal y más de una inyección en cada miembro. Por lo general cuando se aplican más de dos inyecciones a un niño pequeño se deben individualizar bien cada punto de inyección y especificarlo en el documento de vacunaciones con el fin de diferenciar los efectos adversos locales si se producen. La distancia entre dos administraciones hechas en el mismo miembro debe ser entre 2-5 cm. En muchas zonas de España se ponen tres inyecciones a los 2, 4, y 6 meses de vida debiendo ponerse en las dos extremidades inferiores.

Conviene seguir la ficha técnica de cada preparado en lo que se

refiere a los intervalos entre dosis y procurar no acortarlos (< 1 mes) porque se corre el riesgo de una disminución de la inmunogenicidad de la vacuna.

No es necesario aspirar al introducir la aguja y jeringa, aunque es una costumbre generalizada. Si la jeringa se llena de sangre espontáneamente o al aspirar es necesario retirar la aguja y buscar otra zona para inyectar el preparado vacunal.

Se puede reducir el dolor que produce la administración de una vacuna, es necesario 60 minutos antes de la vacunación, se aplica una crema de EMLA, mezcla eutéctica de lidocaina y prilocaina al 5% y se disminuye sensiblemente el dolor de la inyección. En los ensayos efectuados no hay datos que muestren que esta crema interfiera con la inmunogenicidad de las vacunas de virus vivos (triple vírica, varicela). Se puede asociar esta práctica con una analgesia por vía oral con ibuprofeno o paracetamol pero no con acetaminofeno que puede inducir una metahemoglobinemia.

Alterar las dosis recomendadas o las cantidades de cada vacuna indicadas en cada ficha técnica puede alterar de forma importante la respuesta inmunitaria prevista. También hay que tener cuidado en no dar más dosis de la requerida.

Poner una vacuna en un niño que está tomando un antibiótico no debe alterar su inmunogenicidad, a excepción de si es la vacuna antifoidea Ty21 oral y por lo tanto hay que esperar 24 horas tras finalizar el tratamiento para vacunar. Esta misma actitud con esta vacuna antifoidea hay que tomarla cuando se hace tratamiento antimalárico con mefloquina.

Los antivirales usados como tratamiento de la gripe no interfieren con la respuesta de la vacuna inactivada de la gripe. Los antivirales para los virus herpes si pueden interferir con la vacuna de varicela y por lo tanto deben dejar de administrarse 24 horas antes de vacunar.

Con respecto a la vacuna triple vírica (SRP) y la prueba de tuberculina y dada la supresión del PPD por el sarampión, es necesario actuar de la siguiente manera:

- a) Se puede hacer en el mismo día y no hay interferencias.
- b) Si se ha vacunado con SRP recientemente hay que esperar 4 semanas para hacer la PPD.

- c) Otra posibilidad es retrasar la SRP y hacer la PPD, hay que valorar si el retraso no hará perder al niño la ocasión de vacunar.

No hay datos si la PPD se suprime por otras vacunas de virus vivos y por lo tanto hay que seguir las mismas indicaciones para la vacuna de varicela o fiebre amarilla, No hay evidencia que otros tipos de vacunas; virus inactivados, polisacáridos, toxoides afecten a la PPD. Una reacción PPD positiva no contraindica la vacuna SRP; Si el niño tiene una tuberculosis es prudente que antes de vacunarle se inicie el tratamiento específico.

## Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Sección 1: Inmunización activa y pasiva. En: Pickering LK et al. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease. 26ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 4-40.

Batalla Clavell J, Urbiztondo Perdices L. Vías de administración y mecanismos de acción de las vacunas. En: De Juanes JR. Actualización en Vacunas, 2002; 109-116.

Bergeson PS, Singer SA, Kaplan AM. Intramuscular injections in children. Pediatrics 1982; 70: 944-8.

Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendation on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR February 8, 2002 / 51(RR02);1-36. (en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5102a1.htm>)

Groswasser J, Kahn A, Bouche B, Hanquinet S, Perlmutter N, Hessel L. Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through an ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layer thickness. Pediatrics 1997; 100: 400-3.

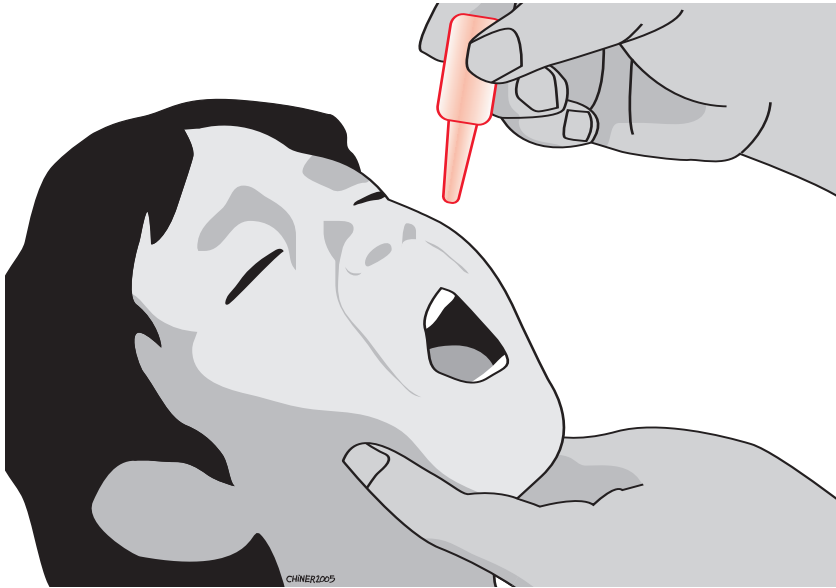
Ipp MM, Gold R, Goldback M, et al. Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis-polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. Pediatrics 1989; 83: 679-682.

Picazo J.J. Administración de Vacunas. En: Guía Práctica de Vacunaciones para Enfermería 2003. Ed. Centro de Estudios Ciencias de la Salud.

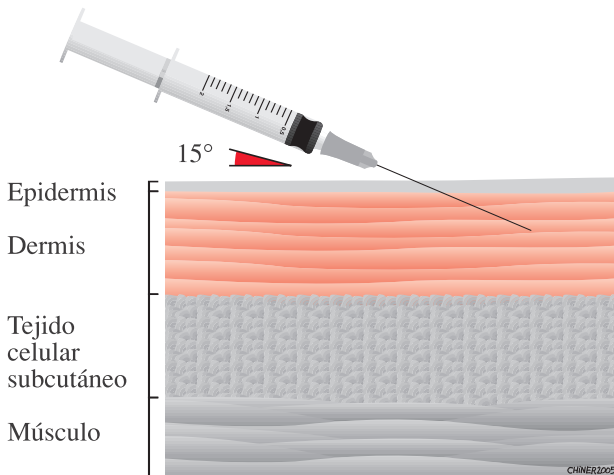
Scheifele D, Bjornson G, Barreto L, Meekison W, Guasparini R. Controlled trial of Haemophilus influenzae type b diphtheria toxoid conjugate combined with diphtheria, tetanus and pertussis vaccines, in 18-month-old children, including comparison of arm versus thigh injection. *Vaccine* 1992; 10: 455-60.

Watson JC, Peter G. Capítulo 5: General Immunization Practices. En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 3<sup>a</sup> ed. 1999; 47-73.

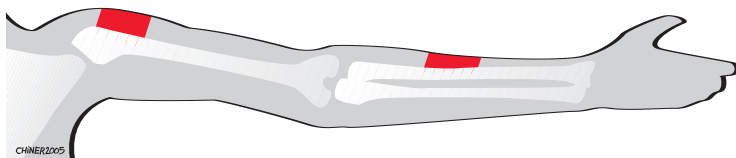
**Figura 1. Técnica de administración oral**



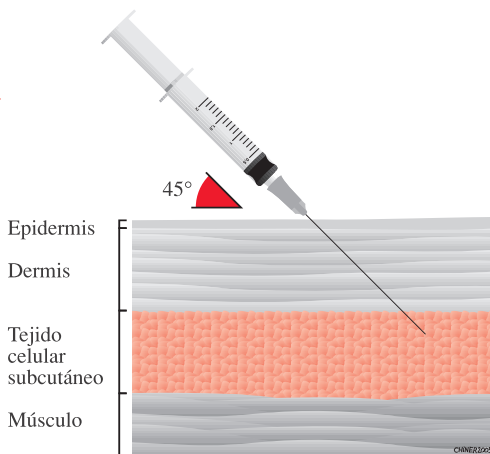
**Figura 2. Vía intradérmica**



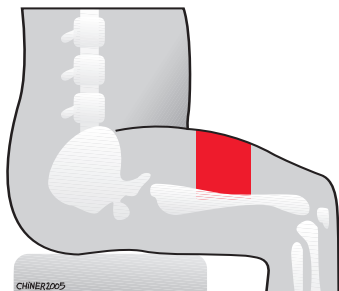
**Figura 3. Área para inyección intradérmica en el hombro y el antebrazo**



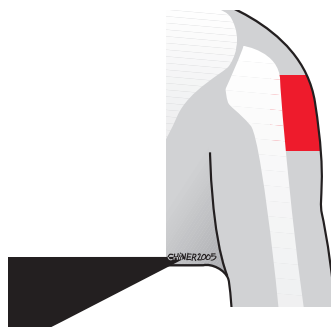
**Figura 4. Vía subcutánea**



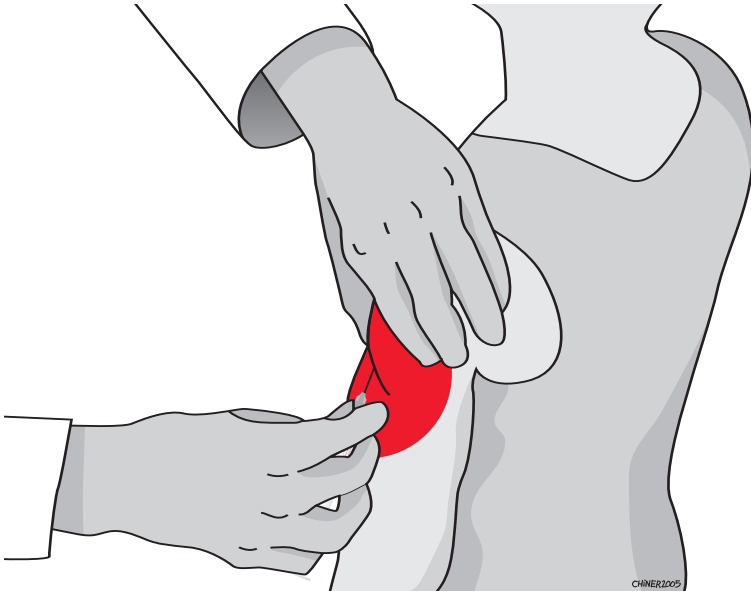
**Figura 5. Área para inyección intramuscular e intradérmica en el vasto externo en lactantes**



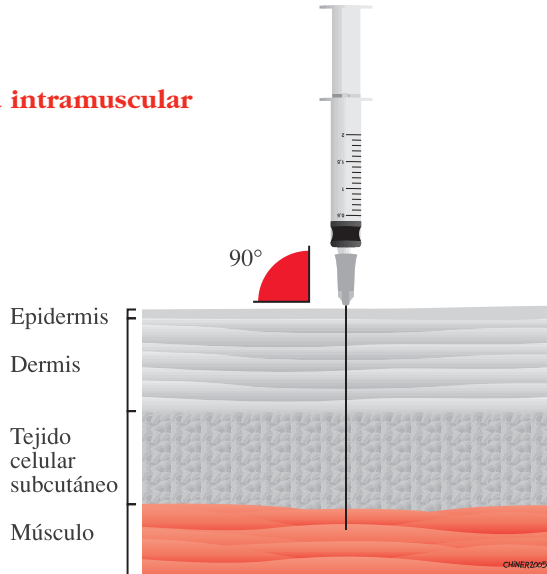
**Figura 6. Área para inyección subcutánea e intramuscular en el hombro**



**Figura 7. Técnica de inyección subcutánea**

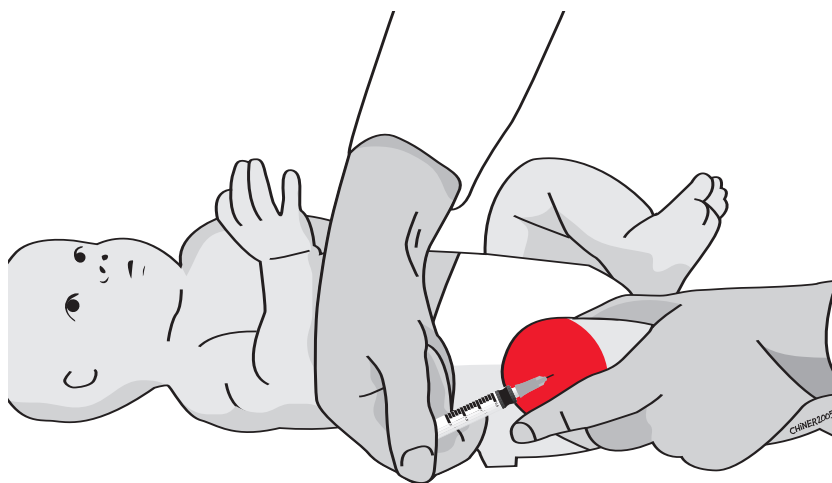


**Figura 8. Vía intramuscular**

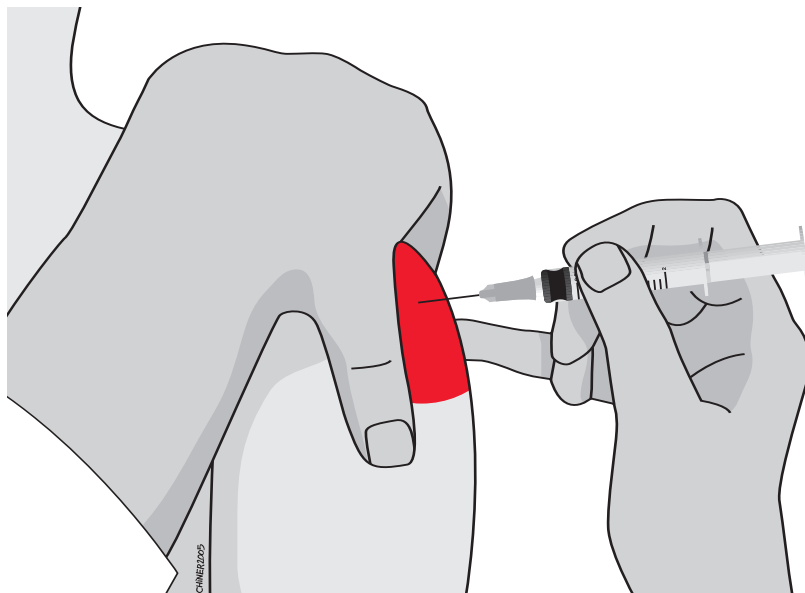




**Figura 9. Técnica de inyección intramuscular en lactantes**



**Figura 10. Técnica de inyección intramuscular en niños mayores de 18 meses**



## Capítulo 6

### VACUNAS DE USO HABITUAL

#### 6.a. Difteria

VALENTÍ PINEDA SOLAS

### Introducción

Difteria es una infección aguda causada por una toxina producida por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*. El nombre de esta enfermedad procede de la palabra griega *diphthera*, que significa oculto. Esta enfermedad fue descrita por Hipócrates en el siglo V y, en el siglo VI, Aetius describió las primeras epidemias. La bacteria responsable fue descubierta por Klebs en 1883, pero fue Löffler quien la cultivó por primera vez en 1884. La antitoxina diftérica no fue descubierta hasta finales del siglo XIX y el toxoide hasta 1920.

Esta bacteria penetra en el organismo a través de la nasofaringe desde donde, en función de su capacidad de producción de toxina y de la susceptibilidad del huésped, invade la mucosa respiratoria produciendo su destrucción mediante la formación de membranas. La toxina puede invadir la sangre y diseminarse por otros tejidos del cuerpo.

Esta toxina es la responsable de la mayoría de complicaciones como miocarditis, neuritis y trombocitopenia. Por otro lado, la infección producida por cepas no productoras de toxina suele ser leve y benigna.

## Agente Etiológico

*Corynebacterium diphtheriae* es un bacilo aeróbico Gram-positivo, y la toxina responsable de la toxigenicidad sólo se produce si el bacilo se autoinfecta con un virus específico llamado bacteriófago, que es el que lleva la información genética. Sólo las cepas que producen toxina pueden causar enfermedad.

Su cultivo requiere un medio selectivo que contenga telurita. Existen tres biotipos: *gravis*, *intermedius* y *mitis*, siendo el primero el que produce una infección más grave. Debe testarse siempre la toxigenicidad de *C. diphtheriae* en el laboratorio.

## Epidemiología

La difteria era una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños. En Inglaterra y Gales, durante los años treinta, era una de las tres causas más importantes de muerte en niños menores de 15 años. En Estados Unidos, durante los años veinte, se declaraban entre 100.000-200.000 casos por año (140-150 casos por 10.000 habitantes) de los que fallecían entre 13.000 y 15.000. El número de casos, sin embargo, fue disminuyendo de forma progresiva a partir de los años cuarenta gracias a la aparición de la vacuna antidiftérica.

En la actualidad, la difteria sigue siendo un problema en algunas partes del mundo. Así, en algunos países de la Unión Soviética ocurrió una epidemia que se inició a principios de 1990 y que en 1994 había afectado ya a más de 15 estados, con 157.000 casos y más de 5.000 muertes. El 80% de los casos de difteria se dieron en adultos, hecho que hizo sospechar que la pérdida de inmunidad de la vacuna a lo largo de los años fuera una de las causas de esta epidemia. Estos casos significaron el 90% del total de los declarados de difteria en todo el mundo entre 1990 y 1995.

En España, a principios del siglo XX se diagnosticaban entorno a 60.000 casos/año, con cerca de 5.000 muertes. A partir de los años 20 se redujo el número de muertes hasta 1.200 por año, debido a mejoras sociosanitarias y a la introducción del suero antidiftérico para el tratamiento de la enfermedad. A partir de 1.945 se implantó con carácter obligatorio la vacuna antidiftérica y con ello la reducción de casos declarados fue espectacular, declarándose 4.741 casos en 1950 y 1.841 en

1960. En 1964 se introdujo la vacuna combinada (DTP) y polio, con mucha mejor aceptación, como vacunación sistemática, consiguiéndose con ello una reducción más marcada de la incidencia de difteria en nuestro país: 74 casos en 1973, 7 en 1980, 2 en 1986 y ninguno a partir de 1987. A pesar de esto, los brotes en la Europa del este y la baja tasa de protección de la población adulta española obligan a extremar las medidas de vigilancia.

## Cuadro Clínico

El período de incubación de la enfermedad es de 2-5 días (con un rango de 1-10 días).

Se manifiesta con múltiples formas:

- Difteria nasal anterior: se inicia como un cuadro catarral, pero rápidamente aparece una secreción nasal muco-purulenta y a veces sanguinolenta. Posteriormente aparecen unas membranas blanquecinas. Esta forma clínica no suele ser grave, ya que desde la nariz hay una pobre absorción de las membranas hacia el torrente sanguíneo y, en todo caso, esta invasión se controla rápidamente con antibióticos o con antitoxina específica.
- Difteria faríngea o amigdalar: es la forma más común de la enfermedad. Desde esta localización la toxina invade a menudo el torrente sanguíneo con la consiguiente gravedad. El inicio de la infección es insidioso, con decaimiento, odinofagia, anorexia y fiebre moderada. A los 2-3 días aparece unas membranas blanquecinas e incluso negruzcas, debido a la existencia de restos hemáticos, que pueden cubrir las amígdalas y todo el paladar. Estas membranas están muy adheridas, sangran con facilidad y puede obstruir la vía respiratoria. Si la formación de toxina es importante la enfermedad progresa con postración, palidez, taquicardia, estupor, coma e incluso la muerte en 6-10 días. En estas formas graves aparece un edema importante del cuello y adenopatías.
- La difteria puede afectar también la laringe, conjuntiva, área vulvo-vaginal, conductivo auditivo y piel.

Las complicaciones de la difteria son debidas a la invasión por todo el cuerpo de la toxina a través del torrente sanguíneo. Las complicaciones más frecuentes son miocarditis, neuritis, parálisis del paladar, mús-

culos oculares, párpados, extremidades, diafragma, neumonía, otitis media y muerte (entre el 5%-10% y hasta del 20% en menores de 5 años y mayores de 40 años).

## Diagnóstico

Clínico y por cultivo de las lesiones. Es importante recoger buenas muestras de las áreas más afectadas (membranas, úlceras, criptas amigdalares). Si se aísla el bacilo diftérico debe testarse su capacidad de producir toxina.

## Tratamiento

- Antitoxina diftérica. La antitoxina diftérica, procedente de plasma de caballo, fue usada por primera vez a finales del siglo XIX (1891). Actualmente está solo indicada para el tratamiento de la difteria, no para la profilaxis de contactos, y solo está disponible en centros de referencia para su utilización de acuerdo a un protocolo estricto. La antitoxina no neutraliza las toxinas ya fijadas en los tejidos pero si las que circulan por el torrente sanguíneo, por lo que previene la diseminación de la infección.
- Antibióticos. La eritromicina por vía oral o parenteral es el tratamiento antibiótico de elección, a dosis de 40 mg/kg/día (máximo 2 g/d) y durante 14 días. Como alternativa puede usarse también penicilina G procaína por vía intramuscular durante 14 días, a dosis de 300.000 U/día para los niños con un peso igual o inferior a 10 kg o de 600.000 U/día para los de más de 10 kg.

## Actuación ante una sospecha de Difteria

Las actuaciones indicadas son:

- Comunicación urgente al Departamento de Sanidad de la Comunidad Autónoma correspondiente.
- Obtener cultivos y una historia clínica y epidemiológica exhaustiva (incluyendo antecedentes vacunales).
- Iniciar un tratamiento empírico con antibióticos y la antitoxina. Aislar al paciente hasta que se obtengan dos cultivos negativos 24 horas después de retirar el tratamiento antibiótico.

- Identificar contactos cercanos, principalmente domiciliarios y personas expuestas directamente a secreciones orales del paciente. Realizar cultivos de los contactos independientemente de su estado vacunal. Después de recogidos los cultivos iniciar también en los contactos antibioterapia empírica y dar dosis boosters de DTaP/DT/Td si han recibido menos de tres dosis de estas vacunas, hay una historia vacunal desconocida, han pasado más de 5 años de la última dosis. Los contactos no inmunizados deben iniciar una pauta completa de DTaP/DT/Td según su edad y deben ser controlados de forma estricta durante un mínimo de 7 días.
- Todos los portadores (cultivos positivos) deberán ser tratados con antibióticos durante 10 días y habrán de controlarse con cultivos 2 semanas después para asegurar la erradicación del germen. Si persiste el cultivo positivo esta indicada una nueva pauta de 10 días con penicilina o eritromicina.
- Tratar con antitoxina a los contactos ante el menor signo o síntoma de difteria.

## Vacunas frente a la difteria

### COMPOSICIÓN

Toxoide diftérico. A principios del siglo XX la profilaxis de la difteria se realizaba mediante la administración de la antitoxina de procedencia animal. A pesar de que el toxoide diftérico fue descubierto en 1921 y de que se empezó a utilizar en los años 30, no fue hasta los años 40 cuando comenzó a utilizarse de forma rutinaria como prevención una vacuna combinada que incluía el toxoide diftérico, el tetánico y la *Bordetella pertussis* (DTPe).

El toxoide diftérico se produce por crecimiento de *C. diphtheriae* toxigénico en un medio líquido. La toxina que crece en este medio se convierte en toxoide después de su inactivación con formaldehído.

### INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

Después de una serie primaria de tres dosis de vacuna en los adultos y 4 dosis en niños, se alcanzan niveles protectores de antitoxina (>0,1 UI/ml) en más del 95% de los casos. Se estima por otro lado que la eficacia clínica del toxoide diftérico es del 97%.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

El toxoide diftérico no está disponible como vacuna monovalente y en la actualidad sólo existe combinado con el toxoide tetánico en formulación pediátrica (DT) o tipo adulto (Td), o con el toxoide tetánico y la vacuna antipertusis entera (DTPe) o acelular (DTPa). Recientemente disponemos también de un preparado, para su administraron como dosis de recuerdo en adolescentes y adultos, que contiene Td más un componente antipertusis con menor carga antigénica (dTpa). La formulaciones para el adulto contienen una menor cantidad de toxoide diftérico (3-4 veces menos) y deben utilizarse ya en los niños de edad igual o superior a 7 años. Ninguna de estas vacunas contiene timerosal como conservante. Por último, existen en la actualidad vacunas que incluyen en su formulación hasta 4 (DTPa-VHB, DTPe-VHB, DTPa-Hib y DTPe-Hib), 5 (DTPa-VPI-Hib) o incluso 6 componentes (DTPa-VPI-Hib-VHB), Estas formulaciones se hayan extensamente comentadas en el capítulo 8.a. (Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos y tos ferina).

## Bibliografía

- CDC. Update: Diphtheria Epidemic. Newly Independent States of the Former Soviet Union, January 1995-March 1996. *MMWR* 1996; 45: 693-7.
- CDC. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. Northern Plains Indian community, August-October 1996. *MMWR* 1993; 42:840-1, 847.
- CDC. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1991; 40 (RR-10): 1-28.
- CDC. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (RR-13): 1-25.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Manual de Vacunas en Pediatría. Edición 2001.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2004. *An Esp Pediatr* 2004.

- Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cochi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheria*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control. *Clin Infect Dis* 1993; 16(1): 59-68.
- Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social. Quaderns de Salut Pública. Manual de Vacunacions. 3ª ed. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2000.
- Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
- Salleras L. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones*. 2ª Edición. Barcelona: Masson S.A.; 2003.
- Vitek CR and Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: Reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 539-50.
- Wharton M and Vitek CR. Diphtheria. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2003: 211-28.



## 6.b. Tétanos

VALENTÍ PINEDA SOLAS

### Introducción

El tétanos es una infección aguda, a menudo fatal, causada por una exotoxina producida por la bacteria *Clostridium tetani*. La enfermedad se caracteriza por producir una rigidez generalizada, convulsiones y espasmos de toda la musculatura esquelética. La musculatura que primero se afecta es la de la mandíbula, después la del cuello y finalmente todos los músculos del cuerpo.

A pesar de que fue descrito ya en el siglo V antes de Cristo, el tétanos fue reproducido por primera vez en animales por Carle y Rattone en 1884 inyectando pus procedente de un paciente infectado. En 1889, Kitasato aisló el organismo de un paciente y experimentó con anticuerpos específicos, observando que producían la neutralización de la toxina tetánica. Durante la I Guerra Mundial se utilizó por primera vez la antitoxina tetánica como inmunidad pasiva. El toxoide tetánico fue desarrollado por Descombey en 1924. La vacuna se aplicó de forma masiva durante la II Guerra Mundial, lo que contribuyó a que la incidencia de la enfermedad durante la misma (0,44/100.000 heridas) fuera sensiblemente menor a la registrada en la I Guerra Mundial (13,4/100.000 heridas).

### Agente etiológico

*Clostridium tetani* es un bacilo Gram-positivo anaerobio que forma esporas. Este organismo es muy sensible al calor y no sobrevive en presencia de oxígeno, sin embargo sus esporas son muy resistentes al calor y a los antisépticos más habituales. Estas esporas habitan normalmente en el suelo y en el intestino y heces de caballos, ovejas, ganado, gatos, perros, ratas, cobayas y pollos. En ambientes donde la presencia de excrementos de animales es frecuente (áreas agrícolas) este microorganismo es ubicuo. Las esporas también pueden encontrarse en

la piel y en heroína contaminada. *C. tetani* produce dos exotoxinas, la tétanolisina y la tétanoespasmina. La función de la primera es desconocida, pero la tétanoespasmina es una de las más potentes neurotoxinas que se conocen y es la causante de las manifestaciones clínicas del tétanos, pudiendo ser letal en concentraciones muy bajas.

## Epidemiología

El tétanos no se transmite de persona a persona. El *C. tetani* penetra habitualmente dentro de nuestro organismo a través de una herida, sobre todo heridas mal oxigenadas como las punzantes profundas y las que producen destrucción y desvitalización tisular importante. Actualmente las heridas tetanígenas más frecuentes son sin embargo heridas menores, debido tal vez a que en el caso de heridas graves la atención y cuidados médicos son más habituales e inmediatos. También pueden producirse la contaminación a través de cirugía, quemaduras, infecciones óticas, infecciones dentales y picaduras de animales.

El período de incubación suele ser de 3-21 días, habitualmente de 8 días, y cuanto más corto es este periodo mayor es la mortalidad. En el tétanos neonatal los síntomas aparecen entre 4 y 14 días, con una media de 7 días.

El tétanos puede darse en cualquier país del mundo, aunque es más frecuente en zonas con una alta densidad de población, cálidas, húmedas y con suelos ricos en materia orgánica.

## Incidencia mundial

La mortalidad por tétanos descendió de forma ya muy importante desde principios de los años 1900 hasta finales de 1940. A finales de 1940, fue introducido el toxoide tetánico en el calendario vacunal y se estableció el carácter de enfermedad de declaración obligatoria del tétanos.

Al inicio de la vacunación en EE.UU., la incidencia de la enfermedad se situaba en 0,4 casos por 100.000 habitantes, pasando a ser a mediados de los años 1970 de 0,05 casos por 100.000. La mortalidad disminuyó desde el 30% hasta el 10% existente en la actualidad. A principios de los 2000 la incidencia de tétanos es de 0.01 casos por cada 100.000 habitantes.

La edad de distribución ha cambiado durante los últimos años debido a las altas coberturas de vacunación alcanzadas en la población infantil. La infección ocurre principalmente en personas adultas (70% en personas de 40 años o mayores) sobre todo en personas no vacunadas, parcialmente vacunadas o que no han recibido la dosis de recuerdo o booster indicada cada 10 años. Un nuevo grupo de riesgo lo constituyen los heroinómanos, principalmente los que se inyectan ellos mismos la droga por vía subcutánea. Ello es debido a que suele usarse quinina como diluyente de la heroína, sustancia que facilita el crecimiento de *C. tetani*. El Tétanos neonatal es muy infrecuente en los países desarrollados y los pocos casos que ocurren se dan en hijos de madres no vacunadas.

## Incidencia en España

En nuestro país, según la morbilidad declarada durante el período 1985-2001, las tasas de incidencia han pasado de 0,19 casos por 100.000 en 1985 a 0,07 casos por 100.000 en el 2001, con ningún caso diagnosticado en menores de 20 años y el 57% en mayores de 60 años de edad. La mayoría de los casos se dan en personas relacionadas profesionalmente con la agricultura y la ganadería o en residentes en ambientes rurales; en ningún caso la vacunación se había realizado de forma completa. En cuanto al número de muertes, en España han pasado de 76 en 1980 a sólo 9 en 1998.

## Cuadro clínico

En la herida el *Clostridium* no causa destrucción tisular ni respuesta inflamatoria, pero en condiciones de anaerobiosis se producen esporas y posteriormente toxinas que se diseminan a través de la sangre y sistema linfático. Las toxinas actúan sobre el sistema nervioso, incluida la unión mioneural del músculo esquelético, médula espinal, cerebro y sistema nervioso simpático. Las manifestaciones típicas de la enfermedad son debidas a la interferencia de las toxinas con la síntesis de neurotransmisores, hecho que condiciona un bloqueo del impulso inhibitorio. Aparecen por ello espasmos y convulsiones que son la clínica típica del tétanos.

Existen cuatro formas clínicas de tétanos:

1. *Tétanos local*. Es una forma clínica muy poco común que cursa

exclusivamente con afectación muscular del área de la herida o lesión. Aparece una contracción muscular que puede persistir durante varias semanas y que desaparece de forma gradual. Suele ser un cuadro muy leve, con una mortalidad sin tratamiento inferior al 1%. A veces aparecen manifestaciones locales precediendo a un cuadro de tétanos generalizado, pero esto constituye una forma clínica distinta.

2. *Tétanos cefálico*. Es otra forma clínica muy infrecuente, que puede aparecer por la contaminación de una infección ótica o después de heridas o lesiones de la cabeza. Suelen afectarse solo los nervios craneales, especialmente del área facial.
3. *Tétanos generalizado*. Es la forma clínica más frecuente (80% de los casos). La afectación neuromuscular aparece con un patrón descendente: el primer signo es el trismus o contracción de los músculos de la mandíbula, posteriormente se afectan los del cuello y nuca, aparece después dificultad al tragar y por último rigidez de los músculos abdominales. Otros síntomas que pueden aparecer son la fiebre, sudoración, aumento de la tensión arterial y taquicardia. Los espasmos duran hasta 3-4 semanas y la curación completa puede tardar meses.
4. *Tétanos neonatal*. Es una forma de tétanos generalizado que ocurre en el período neonatal. Suele ocurrir en neonatos nacidos de madres no inmunizadas, y por lo tanto sin anticuerpos protectores, en los que no se siguen una higiene adecuada en la sección y posterior cuidado del cordón umbilical. Es común en países en vías de desarrollo (>215.000 muertes en 1998), pero muy raro en el resto del Mundo.

#### **Complicaciones:**

- El laringoespasma o espasmo de las cuerdas vocales y el espasmo de otros músculos respiratorios pueden causar una grave dificultad respiratoria.
- Las convulsiones y contracciones pueden ocasionar fracturas de la columna y de los huesos largos.
- La hiperactividad del sistema nervioso autónomo puede causar hipertensión y alteraciones del ritmo cardíaco.

- Una hospitalización prolongada puede ser la causa de infecciones nosocomiales y úlceras de decúbito.
- La neumonía aspirativa es una complicación muy frecuente del tétanos (50%-70%).
- La muerte ocurre en el 11% de los casos, y se da principalmente en personas >60 años (18%), no vacunados (22%).

## Diagnóstico

Es clínico y no precisa confirmación bacteriológica. *C. tetani* sólo se aísla de la herida infectada en el 30% de los casos y además puede aislarse de pacientes sin tétanos.

## Tratamiento

Deben realizarse un tratamiento adecuado de la herida, retirando el tejido necrótico y los cuerpos extraños. Debe proporcionarse soporte vital en caso de espasmos, ya que pueden causar una grave dificultad respiratoria. Se recomienda la administración de gammaglobulina antitetánica o en caso de no disponer de ella gammaglobulina inespecífica.

El padecimiento de la enfermedad no confiere inmunidad, por lo que debe iniciarse o continuarse la vacunación antitetánica tan pronto el paciente se haya estabilizado. Ante cualquier herida, el tipo de la misma y el estado vacunal previo determinará la actitud a seguir en cuanto a la profilaxis antitetánica. Sin embargo debe insistirse que la mejor profilaxis es estar correctamente vacunado ya que sólo de forma excepcional ocurre un tétanos en una persona vacunada.

## Vacunas frente al tétanos

### COMPOSICIÓN

El toxoide tetánico consiste en una toxina tratada con formaldehído. Existen dos tipos de toxoide, el adsorbido mediante precipitación en sales de aluminio y el toxoide líquido. A pesar que los porcentajes de seroconversión obtenidos son parecidos, los títulos de anticuerpos anti-toxina detectados tras el uso del toxoide adsorbido son más altos y perduran más tiempo.

En la tabla 1 se muestra la composición de la vacuna antitetánica monovalente.

**Tabla 1.**  
**Composición de la vacuna antitetánica monovalente, por dosis**

Anatoxina tetánica	10Lf
Hidróxido de aluminio	1,25 mg de Al (máximo)
Tiomersal	0,01%

Lf: unidades de floculación

6

VACUNAS DE USO HABITUAL

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

Después de una serie primaria de tres dosis de toxoide tetánico en personas  $\geq 7$  años de edad y 4 dosis en niños  $< 7$  años se consiguen niveles de antitoxina suficientes para estar protegido, teniendo en cuenta que el nivel protector mínimo es de 0,01 IU/ml. La eficacia de la vacuna se ha comprobado en estudios sobre la prevención del tétanos neonatal, que han demostrado un efecto protector superior al 90%. La efectividad de la vacuna es virtualmente del 100%, siendo excepcional los casos de tétanos en personas correctamente vacunadas.

## INDICACIONES

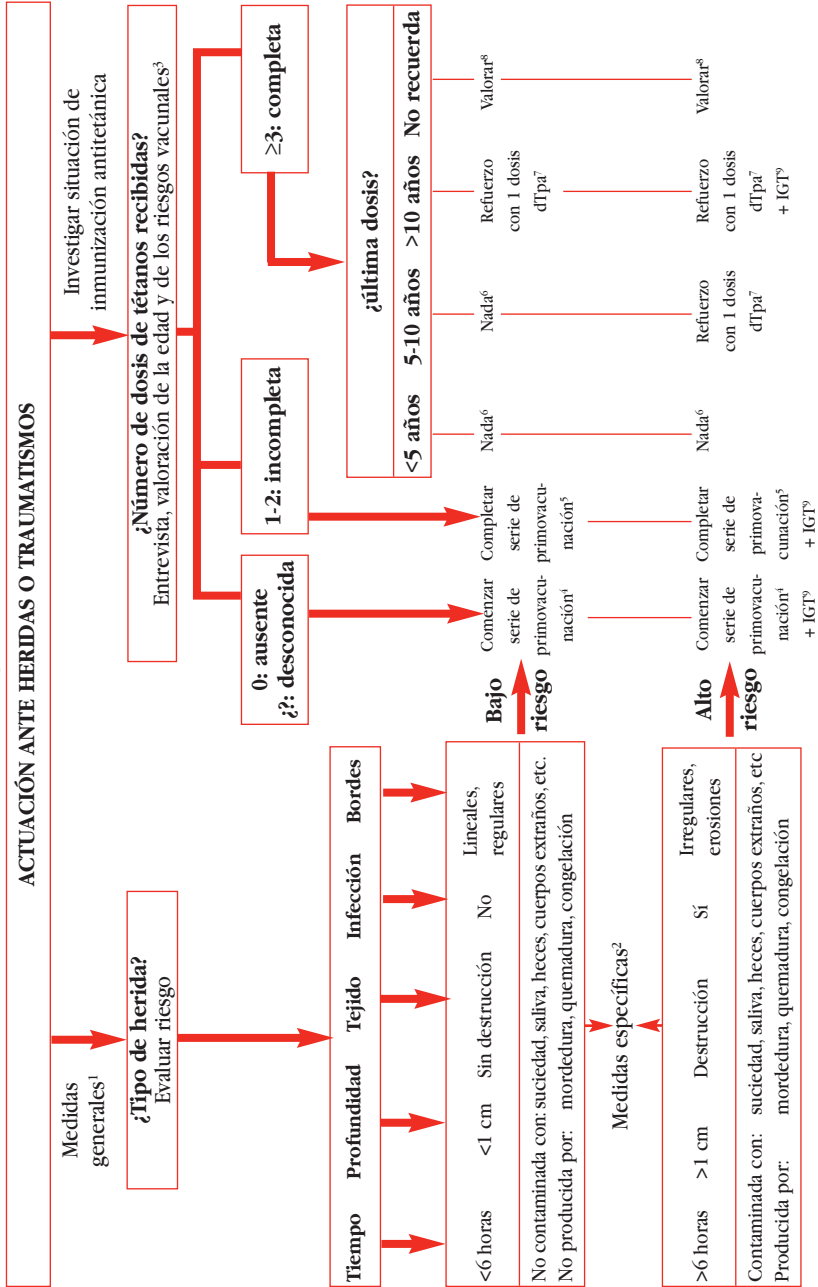
Inmunización activa frente al tétanos. En la vacunación sistemática contra el tétanos debe utilizarse la vacuna antitetánica combinada con difteria y tosferina acelular (DTPa) en niños y con difteria (Td) o difteria y tosferina (dtpa), en caso de administración de dosis de recuerdo, en adultos.

La vacuna monovalente antitetánica (T) se puede utilizar en la profilaxis antitetánica en casos de heridas y traumatismos, aunque es preferible el uso de las formulaciones combinadas con difteria y tosferina acelular indicadas según la edad del paciente y antecedentes de vacunación (Figura 1).

## PAUTAS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vacunación sistemática antitetánica en niños y adultos no debe realizarse con la vacuna antitetánica monovalente, sino que deben utilizarse las vacuna combinadas DTPa, DT o Td según sus pautas establecidas

Figura 1



- 1 **Medidas generales**
  - a) Lavado de manos antes y después de la cura
  - b) Lavado de la herida y zona circundante con agua y jabón
  - c) Secado con gasas estériles
- 2 **Medidas específicas**

*Herida de bajo riesgo:*

  - a) Suturar tras aplicación de medidas generales
  - b) Cubrirla o no, según la localización

*Herida de alto riesgo:*

  - a) Desbridamiento (Friedrich) y sutura 1º o
  - b) Cubrirla o no según tipo de herida y localización
- 3 **Antecedentes de vacunación antitetánica**
  - Haber padecido tétanos con anterioridad no confiere inmunidad; la única forma de prevenirlo es mediante inmunización.
  - En pacientes sin cartilla de vacunación son indicadores útiles para estimar que por lo menos han recibido una dosis de vacuna:
    - la realización del servicio militar en los varones después de 1967.
    - la existencia de antecedentes de heridas o traumatismos.
  - *Edad:* En España la vacunación sistemática con DTP se inició en 1964. Las cohortes de nacimiento de 1965 y años posteriores han recibido, por lo general, una serie completa de primovacunación durante la edad infantil.
- 4 **Pauta de primovacunación con DTP o Td en función de la edad del individuo**
- 5 **Ante pautas de vacunación interrumpidas:** no es necesario reiniciar la primovacunación. Se completará la serie de primovacunación sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis.
- 6 **Aumento de los efectos 2º (reacción de hipersensibilidad tipo Arthus):** si se administran dosis adicionales de vacunación antitetánica o revacunaciones a intervalos menores de 5 años.
- 7 **dTPa: vacuna de recuerdo (cada 10 años) frente al tétanos, difteria y tos ferina acelular para adolescentes y adultos:**
  - Pauta: 0,5 ml, vía intramuscular en deltoides
- 8 **No recuerda:** si el paciente no puede precisar la fecha de la última dosis de vacuna antitetánica, proceder como si ésta hubiera sido administrada en valor superior del intervalo de fechas aproximadas referidas por el paciente. Ejemplo: en el caso de un paciente con herida de alto riesgo e historia de primovacunación completa (3 dosis T ó Td) que no recuerda si la última dosis le fue administrada hace más o menos de 10 años, se debe administrar una dosis de recuerdo (dTPa) + IGT.
- 9 **IGT (Gammaglobulina antitetánica):**
  - 250 UI en niños; 500 UI en adultos. Vía intramuscular.
  - En inmunodeprimidos se debe administrar una dosis de IGT en heridas de alto riesgo, independientemente de su situación previa de inmunización antitetánica.
  - Cuando se administre vacuna antitetánica (T, Td, dTPa) e IGT se deben utilizar jeringas y agujas diferentes e inocular en sitios anatómicos distintos.

*Fuente:* Vacunación en el adulto: decisiones en la práctica. J. Ferrer y A. Cerrillo (Ed). Marco Gráfico. Madrid, 2004. Modificada.



**Tabla 2. Vacunas antitetánicas monovalentes comercializadas en España**

Nombre comercial	Presentación
<b>Laboratorio</b>	
Anatoxal Te	En ampollas, líquida
Berna	1 ampolla 0,5 ml
Toxoide tetánico	
Leti	Jeringa precargada (0,5 ml)

(ver capítulo 8.a. Vacunas combinadas frente a tétanos, difteria y tos ferina).

### **SEGURIDAD**

Lo más frecuente es la aparición de signos inflamatorios locales. Después de la inyección puede observarse una ligera reacción local que en algunos casos va seguida de la formación de un pequeño nódulo que desaparece en unos días. Estas reacciones locales pueden incrementarse en relación con el número de dosis recibidas, por lo que conviene no administrar la vacuna con más frecuencia de la indicada y mantener siempre los intervalos indicados en los esquemas vacunales.

Las reacciones sistémicas leves (fiebre, cefalea, mialgias, anorexia y vómitos) son poco frecuentes. Otras más graves, como la anafilaxia o reacciones neurológicas, se presentan con carácter excepcional.

### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones generales para todas las vacunas inactivadas (ver capítulo 3.h. Contraindicaciones).

En principio puede administrarse simultáneamente con cualquier otra vacuna, aunque siempre en jeringas y lugares distintos. En todo caso deberá comprobarse previamente la existencia de estudios de inmunogenicidad cuando se deseen combinar distintas vacunas.

Hay que tener en cuenta que el padecimiento de la enfermedad no confiere inmunidad, por lo que un paciente que sobreviva a esta infec-

ción debe iniciar o, en su caso, completar, la pauta de vacunación establecida.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE

Deberá conservarse entre +2 °C y +8 °C, no pudiéndose congelar al ser una suspensión coloidal.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

Las formulaciones monovalentes del toxoide tetánico comercializadas en España se muestran en la tabla 2. El toxoide tetánico está disponible en formulación combinada con toxoide diftérico (DT, Td) y ambos con el componente antipertusis de células enteras o acelular (DTPe y DTPa, dTpa). Los preparados pediátricos (DT, DTP) contienen una cantidad similar de toxoide tetánico a los utilizados en el adulto (en el caso Td, aunque no en el caso dTpa), a diferencia de lo que ocurre con el toxoide diftérico. Existe una formulación para administración exclusiva como dosis de recuerdo en adolescentes y adultos que contiene Td más una vacuna antipertusis con menor carga antigénica (dTpa). Por último también existen en la actualidad vacunas que incluyen en su formulación hasta 4 (DTPa-VHB, DTPe-VHB, DTPa-Hib y DTPe-Hib), 5 (DTPa-VPI-Hib) o incluso 6 componentes (DTPa-VPI-Hib-VHB). Estas formulaciones se hayan extensamente comentadas en el capítulo 8.a. (Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos y tos ferina).

## Bibliografía

- CDC. Tetanus surveillance-United States, 1998-2000. *MMWR* 2003; 52 (SS-3): 1-12.
- CDC. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1991; 40(RR-10): 1-28.
- CDC. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (RR-13): 1-25.

- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Manual de Vacunas en Pediatría. Edición 2001.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2004. An Esp Pediatr 2004.
- Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social. Quaderns de Salut Pública. Manual de Vacunacions. 3ª ed. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2000.
- Plotkin SA, Orenstein WA: Vaccines. 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
- Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 2003.
- Sutter RW, Cochi SL, Sirotkin B, et al. Assessment of vital statistics and surveillance data for monitoring tetanus mortality, United States, 1979-1984. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 132-42.
- Wassilak SGF, Roper MH, Murphy TV, Orenstein WA. Tetanus. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2003: 745-81.

## 6.c. Tos ferina

VALENTÍ PINEDA SOLAS

### Introducción

La tos ferina es una infección aguda causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. Los primeros brotes de tos ferina fueron descritos ya en el siglo XVI, pero el organismo causal no fue aislado hasta el año 1906. Durante el siglo XX la tos ferina fue una de las enfermedades más comunes en los niños y la primera causa de muerte en países desarrollados, como EE.UU. Sin embargo esta gran morbimortalidad disminuyó de forma espectacular a partir de la introducción de la vacuna antipertusis en los calendarios vacunales sistemáticos.

En los países en vías de desarrollo, sin embargo, esta infección continúa siendo un grave problema tanto de morbilidad como mortalidad, estimándose cerca de 285.000 las muertes causadas por esta enfermedad durante el año 2001.

### Agente etiológico

*Bordetella pertussis* es un pequeño bacilo aeróbico Gram-negativo que requiere un medio especial de cultivo para su aislamiento. Produce múltiples productos antigénicos y biológicamente activos entre los que destacan la toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosas, aglutinógenos, pertactina, adenilato ciclasa y citotoxina traqueal. Estas sustancias son responsables de la clínica y de la respuesta inmune de esta enfermedad, inmunidad que a diferencia de la producida por otras infecciones no es permanente.

### Epidemiología

La tos ferina es una infección mediada por toxinas. La bacteria se une a los cilios del epitelio respiratorio y las toxinas que produce inhiben su movimiento e inflaman el tracto respiratorio. La parálisis de los cilios y la inflamación de la vía respiratoria condicionan la retención de

las secreciones pulmonares. Por otro lado los antígenos pertúsicos interfieren con el sistema inmunológico produciéndose linfocitosis y estimulación de la quimiotaxis. Además, recientemente se ha aislado *B. pertussis* de los macrófagos alveolares, lo que se demuestra que también produce invasión tisular.

La tos ferina es una enfermedad de distribución universal y los humanos son el único huésped conocido. El reservorio más importante son los adolescentes y adultos, constituyendo éstos con frecuencia la principal fuente de infección para los niños. La transmisión es por vía respiratoria, por contacto cercano con las secreciones respiratorias de pacientes que tienen la enfermedad. Se ha demostrado infección asintomática o estado de portador, pero es poco probable que sea un factor en la transmisión. Se presenta endémicamente con ciclos de 4-5 años y no tiene un patrón estacional definido aunque parece ser algo más frecuente a finales del invierno.

Es una infección muy contagiosa, ya que hasta el 90% de los contactos susceptibles o no inmunes del hogar adquieren la enfermedad. El período de mayor transmisibilidad es durante la fase catarral de la enfermedad, que abarca las dos primeras semanas desde el inicio de la tos.

Antes de la vacunación sistemática con la vacuna antipertusis era causa común de enfermedad y muerte en los niños, con una incidencia aproximada en EE.UU. de 150 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo con la introducción de la vacuna en los años cuarenta su incidencia disminuyó hasta tasas de 8 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo desde inicios de los años 80 la incidencia parece aumentar de nuevo, sobretodo en niños <1 año (55,5 casos por 100.000 habitantes), adolescentes y adultos. Una revisión de todos los casos reportados al *Supplementary Pertussis Surveillance System* de EE.UU., desde 1980 hasta 1999, mostró que el mayor número de casos de tos ferina se produjo en niños menores de 4 meses (77%, 14.311 casos), con un incremento progresivo en el número de casos en este grupo de edad desde 1980. La incidencia de casos de tos ferina en niños mayores de 5 meses se ha mantenido estable.

Debido a que el nivel de anticuerpos postvacunales decae con el tiempo y a que las reinfecciones o boosters naturales disminuyen en entornos con altas tasas de vacunación, es posible que haya aumentado el número de adolescentes y adultos susceptibles a la infección y se haya

producido un incremento real de la incidencia de la enfermedad en estos grupos etarios. Los adolescentes y adultos enfermos actuarían como fuente de infección para los lactantes aún no protegidos con tres dosis de vacuna (< 6 meses de edad), justificando el aumento de casos en esta población.

La tos ferina es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde 1982 y de declaración individualizada desde 1997. En el año 2000 sólo se notificaron 915 casos de tos ferina, cifra que nos da una tasa de incidencia de 2,32 casos por 100.000 habitantes.

El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) define un caso de tos ferina como una enfermedad aguda que cursa con tos de al menos 2 semanas de duración, tos que es paroxística, con gallo inspiratorio y con vómitos o pausas respiratorias al final de la misma. Se considera como caso probable al clínicamente compatible pero sin que exista confirmación microbiológica ni epidemiológica (antecedente de contacto con un caso confirmado). Un caso confirmado de tos ferina es aquél en el que la clínica es compatible y existe confirmación microbiológica o epidemiológica.

## Cuadro clínico

Después de un período de incubación de 7-10 días (rango de 4 a 21 días) la tos ferina sigue un curso clínico que se divide en tres etapas:

1. *Fase catarral.* Cursa con rinorrea, coriza, tos leve y fiebre baja. Su duración es de una a dos semanas.
2. *Fase paroxística.* Crisis de intensa tos paroxística de predominio nocturno, con una media de 15 episodios diarios. La tos provoca sensación de ahogo y suele finalizar con un gallo inspiratorio. Durante los paroxismos el paciente puede presentar vómitos y cianosis. En los lactantes existe sensación de enfermedad grave, irritabilidad y el niño queda exhausto tras el episodio. Entre los ataques el paciente presenta una apariencia de total normalidad. Durante la primera y segunda semana de esta fase la tos es cada vez más intensa, suele mantenerse durante la tercera semana y posteriormente decrece en intensidad. Esta fase puede durar entre 1 y 6 semanas, aunque a veces persiste hasta 10 semanas. En los lactantes pequeños (menores de 3 meses) a menudo no se presenta gallo inspiratorio y sí episodios de apnea que obligan a su hospitalización.

3. *Fase de convalecencia.* Mejoría gradual de la tos, que desaparece totalmente a las 2-3 semanas de convalecencia. Sin embargo los paroxismos de tos pueden repetirse en el caso de que el paciente padezca infecciones respiratorias durante los 2-3 meses posteriores.

La tos ferina suele cursar sin fiebre o con fiebre baja. Existen formas atípicas de tos ferina que se dan principalmente en adolescentes y adultos vacunados, hecho que hace aún más difícil su diagnóstico. La tos ferina en estos casos se manifiesta como una tos prolongada (>15 días) indistinguible de la que aparece en otras infecciones respiratorias.

Las complicaciones de la tos ferina son más frecuentes y graves cuanto menor sea la edad del paciente. Así, los porcentajes de hospitalización más elevados se dan en los menores de 6 meses (60% de estos niños) y es en este grupo de edad en el que se produce el 90% de la mortalidad por tos ferina.

Las complicaciones más frecuentes son la neumonía bacteriana, convulsiones, encefalopatía y la muerte. Las convulsiones pueden aparecer en el 0,8-1,4% de los niños menores de 6 meses y la encefalopatía en el 0,1-0,2%. Otras complicaciones menos severas incluyen la otitis media, anorexia y deshidratación; mucho más infrecuentes son el neumotórax, epistaxis, hemorragia conjuntival, hematoma subdural, hernia y prolapso rectal.

## Diagnóstico

Se basa fundamentalmente en la clínica característica, sin embargo existen pruebas de laboratorio que para la confirmación de la enfermedad, sobre todo en los casos atípicos del adulto y el lactante pequeño:

- El método standard de diagnóstico de tos ferina es aislamiento por cultivo de la *B. pertussis*. Sin embargo *B. pertussis* necesita de requerimientos especiales para su crecimiento en cultivo y a menudo éste resulta difícil. Para su cultivo se precisa una inoculación del moco nasofaríngeo obtenido por aspiración o con hisopo de dacron en medios especiales. Para tener resultados óptimos debe cultivarse de forma inmediata, preferiblemente al lado de la cama, aunque si se transporta rápidamente al laboratorio en medios de transporte especiales también pueden obtenerse buenos resultados. Es más fácil obtener un cultivo positivo durante el período catarral, y raramente pasadas 4 semanas de la enfermedad.

- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método rápido, sensible y específico, pero no está disponible en todos los laboratorios.
- La inmunofluorescencia directa (IFD) de las secreciones nasofaríngeas tiene una sensibilidad variable y una baja especificidad, requiriendo, además, de personal especializado para su realización. Por lo tanto no se considera una prueba fiable para la confirmación del diagnóstico de tos ferina.
- No existe ninguna prueba serológica diagnóstica de tos ferina, ya que la respuesta inmunológica en el huésped es heterogénea y difiere entre pacientes en función de su edad, exposición al microorganismo y estado inmunitario según la vacunación previa.

## Tratamiento

Principalmente consiste en un tratamiento soporte, aunque los antibióticos pueden tener cierto valor. La eritromicina es el antibiótico de elección y debe administrarse durante 14 días; algunos estudios indican que claritromicina y azitromicina en periodos más cortos, de 5-7 días, pueden ser igual de efectivas. El tratamiento antibiótico puede modificar el curso de la enfermedad si se inicia de forma precoz; por otro lado, los antibióticos erradican el microorganismo de las secreciones respiratorias y, por lo tanto, disminuyen la transmisión de la enfermedad.

Los contactos domiciliarios y otros contactos íntimos del caso debe recibir profilaxis con eritromicina durante 10-14 días, independientemente de su estado vacunal.

## Vacunas frente la tos ferina

Existen dos tipos de vacuna antipertusis:

1. *Vacuna de células enteras*. Está compuesta por una suspensión de células de *B. pertussis* inactivadas con formalina. Fue desarrollada en los años 1930 y empezó a utilizarse a mediados de los años 1940. Su eficacia, tras completar una serie de 4 dosis de vacuna, es de un 70-90%, aunque la protección frente a la tos ferina disminuye con el tiempo llegando a ser muy baja o inexistente a los 5-10 años de la última dosis. Su principal problema es la alta incidencia



de efectos secundarios tanto locales y leves (enrojecimiento, dolor, inflamación y fiebre) como sistémicos y más graves (convulsiones, episodios de hipotonía e hiporespuesta y encefalopatía). Por este motivo, en la actualidad se ha sustituido por la vacuna acelular, de igual inmunogenicidad y mucho menor reactogenicidad.

2. *Vacuna acelular*. Sintetizada a partir de componentes purificados e inactivados de *B. pertussis*. Existen diversos preparados que contienen un número distinto de componentes y en diferentes concentraciones. Esta vacuna fue autorizada inicialmente para su uso como cuarta y quinta dosis de primovacunación frente a la enfermedad, y posteriormente para todas las dosis de la pauta.

No existen formulaciones monovalentes comercializadas de la vacuna frente a la tos ferina. Tanto la vacuna de células enteras como la acelular se hayan disponibles en combinación con vacunas frente a difteria y tétanos (DTPe, DTPa, dTpa), hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b y/o poliomielitis (ver capítulo 8.a. Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos y tos ferina).

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Pertussis. 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.
- CDC. Pertussis vaccination: Use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (RR-7): 1-25.
- CDC. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (RR-13): 1-25.
- CDC. Pertussis. United States, 1997-2000. *MMWR* 2002;51:73-7.
- CDC. Pertussis outbreak among adults at an oil refinery. Illinois, August-October 2002. *MMWR* 2003; 52: 1-4.
- CDC. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures: Recommendations of the

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1991; 40 (RR-10): 1-28.
- CDC. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (RR-13): 1-25.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Manual de Vacunas en Pediatría. Edición 2001.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2004. *An Esp Pediatr* 2004.
- Edwards K, Decker M. Pertussis Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2003: 471-528.
- Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social. Quaderns de Salut Pública. Manual de Vacunacions. 3ª ed. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2000.
- Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
- Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 2003.
- Tanaka M, Vite K CR, Brian Pascual F et al. Trend in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA* 2003; 290: 2968-2975.

## 6.d. Poliomielitis

ENRIQUE BERNAOLA ITURBE

### Introducción

Los poliovirus producen infecciones frecuentes de distribución mundial durante todo el año en los países de clima cálido; en los países templados son propios de los meses de verano y otoño. El único reservorio conocido del virus es el ser humano, por lo que puede erradicarse completamente la enfermedad. La fuente de infección son las secreciones respiratorias y las heces de los individuos infectados.

### Agente etiológico

El microorganismo responsable es un virus perteneciente al género *Enterovirus*, de la familia *Picornaviridae*. Se trata de un virus ARN de estructura icosaédrica, de 30 nm de diámetro y sin envoltura. Resistentes al éter, al cloroformo, y al alcohol, estos virus son rápidamente inactivados por las radiaciones ionizantes, el formaldehído y el fenol, así como por las temperaturas superiores a 50 °C. El ser humano es el reservorio natural de estos poliovirus, aunque se ha reproducido la enfermedad en animales de experimentación como los primates.

El genoma de los poliovirus tiene unos 7.450 nucleótidos divididos en tres regiones. Las proteínas de la cápside están localizadas en el extremo 5. A nivel celular la infección se inicia por la unión del virus con un receptor específico de la membrana. La penetración, el desnudamiento y la liberación del ácido nucleico hacia el citoplasma se producen en pocos minutos a 37 °C.

### Cuadro clínico

Las presentaciones clínicas de la enfermedad varían desde cuadros asintomáticos a formas paralíticas. En las infecciones asintomáticas, el virus es neutralizado en hígado, bazo y ganglios linfáticos produciéndose anticuerpos específicos frente al mismo. En una pequeña proporción de casos continua la replicación del virus y se produce una segunda vire-

mia que coincide con la aparición de síntomas inespecíficos, lo que se conoce como enfermedad menor. Posteriormente y dependiendo de la capacidad del virus de alcanzar las células diana del sistema nervioso central, se inicia la enfermedad mayor en la que las partículas virales, bien por vía hematógena o infectando los nervios periféricos por los axones, llegan a la médula espinal y al cerebro. La mayor intensidad se detecta alrededor de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, donde se produce una lesión en la fase aguda con inflamación, edema y necrosis de las neuronas. Las lesiones más importantes se localizan en el hipotálamo. En los niños pequeños, la poliomiелitis por virus salvaje presenta un patrón bifásico de enfermedad menor y mayor característico, mientras que en los adolescentes y adultos estas fases se mezclan o la fase inicial pasa desapercibida. La enfermedad menor coincide con la primera viremia antes de la llegada del virus al SNC. El período de incubación es de 2-6 días. Al inicio presenta unos síntomas inespecíficos que se pueden confundir con los producidos por otros virus (fiebre, vómitos, diarreas, malestar, cefalea...) que desaparecen a los 2 ó 4 días. En muchos casos la enfermedad no presenta más síntomas, forma que se conoce como “polio abortiva”. En un pequeño porcentaje de casos (aproximadamente un 20%), la enfermedad progresa y, tras la primera fase, aparecen los síntomas de la polio paralítica: fiebre elevada, cefalea intensa, vómitos, dolor en la región lumbar y en el cuello, así como afectación de grupos musculares impidiendo la marcha. En este momento la enfermedad puede pararse y no progresar más, conociéndose entonces como “poliomiелitis no paralítica”.

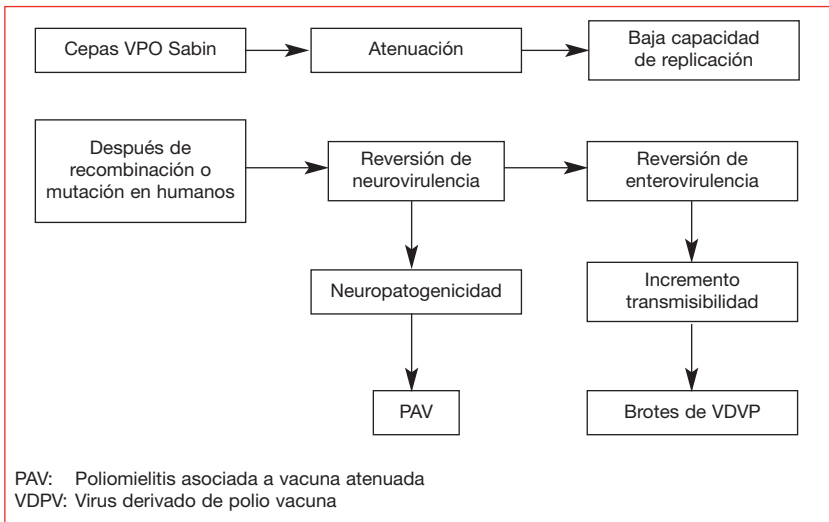
En la forma paralítica, y una semana después de la desaparición de los síntomas preparalíticos, aparecen manifestaciones clínicas que se pueden agrupar en dos formas distintas: “poliomiелitis espinal” y “poliomiелitis bulbar”, pudiendo presentarse ambas en una misma persona. La poliomiелitis medular o espinal es más frecuente, y se caracteriza por una parálisis flácida arrefléxica de grupos musculares del tronco y extremidades. El grado de afectación es difícil de predecir y puede variar desde una afectación leve hasta una tetraplejía y parálisis respiratoria. Generalmente, la parálisis se extiende durante 3 a 5 días, deteniéndose la progresión cuando cede la fiebre. Los reflejos osteotendinosos disminuyen o desaparecen y se produce una atrofia muscular.

Aproximadamente 10-15% de las personas con enfermedad paralítica presentan la forma bulbar de poliomiелitis. En estos casos existe alte-

ración del SNC con parálisis de pares craneales e inestabilidad respiratoria y cardiovascular. Los pares craneales más frecuentemente afectados son el IX y el X, lo que se traduce en una parálisis de cuerdas vocales y trastornos de la deglución. La afectación respiratoria y cardiovascular conlleva un pronóstico fatal. Los niños afectos tienen una respiración irregular, apneas y tras una respiración de Cheyne-Stokes se producen trastornos del ritmo cardio-respiratorio, llegando a la parada respiratoria.

**Poliomielitis asociada a vacuna (PAV).** Desde que se introdujeron las vacunas de polio atenuadas se comenzó a observar casos de poliomyelitis asociados a la vacunación, debido a la reversión de la neurovirulencia de las cepas vacunales. Esta complicación es rara, siendo su frecuencia de aparición de un caso por cada 2.400.000 dosis distribuidas. Es mucho más frecuente en los niños tras recibir la primera dosis de vacuna, con una frecuencia de 1 cada 750.000 dosis. En estos casos es necesario comprobar por medio del estudio genético que se trata del virus vacunal. Por lo general los individuos en los que se produce una PAV padecen algún grado de inmunodeficiencia. En la figura 1 se muestra un esquema del mecanismo de reversión de cepas de virus vacunales (VPO Sabin) a cepas de poliovirus salvaje.

**Figura 1. Mecanismos de reversión de cepas de virus vacunales a cepas de virus salvajes**



El genoma de los poliovirus es una cadena única de ARN. Después de la multiplicación y transmisión en humanos, el genoma del virus derivado de polio vacunal (VDPV) puede ser alterado por nuevas mutaciones en cepas de VPO, siendo responsable de pérdida de atenuación e incremento de la capacidad de crecimiento. La recombinación de cepas de VPO ocurre en 2/3 de cepas de VDPV aisladas de niños vacunados con VPO. La recombinación se puede hacer con cepas salvajes del virus o con otros enterovirus no polio. La conversión de virus atenuados de polio con fenotipo de virus salvaje se hace a través de mutación y recombinación, lo que puede llevar a casos de PAV o brotes de virus de polio derivados de vacuna.

Los síntomas en esta forma de enfermedad pueden ser similares a la enfermedad producida por el virus salvaje. Los virus atenuados de la vacuna se replican y recuperan su neurovirulencia, comportándose en estos casos como si se tratase de un virus salvaje. El período de incubación oscila entre 4 y 24 días; entre los contactos de los vacunados varía entre 11-58 días después del contacto.

En los inmunodeprimidos el período de incubación puede ser muy prolongado, de 12 días a 8 meses. La tasa de mortalidad en estos niños alcanza el 40%, en contraste con los niños inmunocompetentes en los que es muy inferior.

## Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. El hallazgo de un niño con fiebre, cefalea, dolor cervical y de espalda, parálisis flácida, sin pérdida de conciencia y con pleocitosis en el LCR debe hacer pensar en el diagnóstico de poliomielitis.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con el Síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa, el absceso epidural y las infecciones por enterovirus no polio que puedan asociarse a parálisis. Los virus Echo y Coxsackie, en especial el 7, son los que con más frecuencia pueden dar un cuadro similar al de la polio, pero con una sintomatología más leve y en donde la recuperación total es la norma.

En la primera semana de enfermedad el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una pleocitosis moderada ( $<300$  células/mm<sup>3</sup>) de predominio polinuclear al inicio y aparición posterior de linfo-monocitos; en

la segunda semana desaparece la leucorraquia pero aumenta la protei-norraquia, en contraste con los valores normales encontrados al inicio de la enfermedad. Los cultivos virales de muestras de heces, faringe y LCR pueden ser positivos para poliovirus. Los títulos de anticuerpos tomados al inicio de la enfermedad y a las 4 semanas demuestran un aumento significativo. La IgM aparece al inicio de la infección y persiste durante 1-2 meses. La IgG se pone de manifiesto más tarde, alcanza su tasa más elevada al mes de la infección y persiste indefinidamente. Tanto la serología como el cultivo pueden confundirse con los de virus vacu-nales si el niño ha recibido la vacuna. En estos casos la reacción en cade-na de la polimerasa (PCR) y la amplificación de los productos de enzi-mas de restricción puede diferenciar entre el virus salvaje y el vacunal.

El tratamiento es sintomático, con reposo en cama y analgesia en la fase aguda. Posteriormente la rehabilitación debe ser intensa y realizada por personal experto. En casos de parálisis bulbar será necesaria asis-tencia respiratoria.

## Epidemiología

Los poliovirus infectan la orofaringe inicialmente y se replican en el tracto intestinal. Tanto en la faringe como en el intestino, invaden los ganglios linfáticos locales y pasan a sangre produciendo la primera vire-mia por medio de la cual el virus se disemina a todo el organismo. Los viriones son captados por células del sistema retículo endotelial de hígado, bazo y ganglios linfáticos. El periodo de incubación de la enferme-dad dura de 1-2 semanas, y el periodo de transmisibilidad varía entre los 2-3 días y los 30-40 días que el virus puede persistir en secreciones oro-faríngeas y heces respectivamente. La enfermedad se transmite por con-tacto directo de personas susceptibles con las secreciones respiratorias o heces de los individuos infectados. También se puede transmitir a tra-vés de los objetos contaminados y aguas residuales.

Los factores de riesgo de padecer la enfermedad son:

- Déficit inmunitarios
- Malnutrición
- Embarazo
- Amigdalectomía previa

- Factores genéticos del niño
- Patogenicidad y virulencia de la cepa viral

## SITUACIÓN DE LA POLIOMIELITIS EN EL MUNDO

En la era prevacunal la distribución de la enfermedad era universal, afectando más a los países desarrollados de zonas templadas. En la actualidad los países con una amplia cobertura vacunal presentan casos esporádicos en colectivos no vacunados (colectivos marginales o que se oponen a la vacunación).

Desde el uso generalizado de vacunas frente a la polio se ha observado un descenso notable de casos a nivel mundial, como muestra la figura 2, pasando de más de 300.000 casos en 1988 a 473 en el año 2001. A partir de entonces, y hasta mediados del año 2004, se aprecia un aumento de casos debido a creencias erróneas de la población sobre la reactogenicidad de la VPO en el norte de Nigeria, a causa de las cuales amplios sectores de la población infantil no recibieron la vacuna. Este hecho ha derivado en un aumento de la incidencia de la infección por el virus de la polio, situación que se ha hecho extensiva a las zonas limítrofes como Níger. En otros países endémicos para el virus de la polio (India, Pakistán, Afganistán y Egipto) las cifras de casos han disminuido sustancialmente gracias al Programa de la OMS para la erradicación de la enfermedad (figura 2).

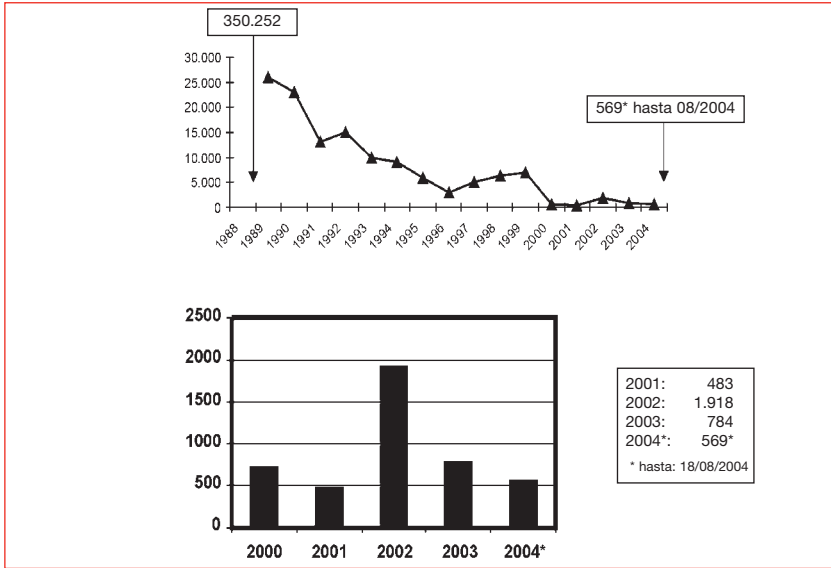
En los países que continúan siendo endémicos para polio las coberturas vacunales en la población infantil apenas superan el 50% de la población.

En la figura 3 se muestra la situación de la poliomiélitis en el año 2003. En el mes de Agosto 2004 la situación epidemiológica de las regiones de la OMS con respecto a la poliomiélitis era la siguiente:

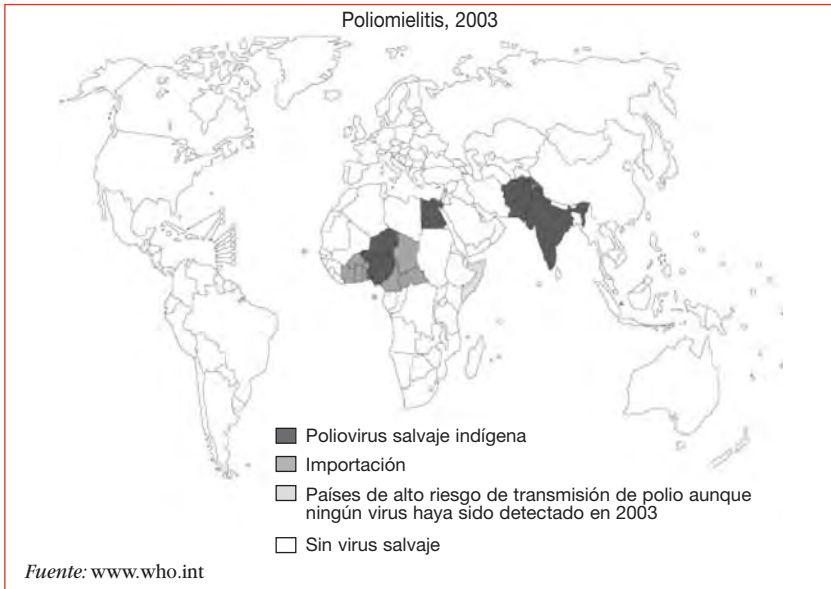
1. *Países pertenecientes a regiones declaradas libres de polio por la OMS.* Se consideran libres de polio aquellas regiones en las que no se ha informado de ningún caso de polio en tres años y en donde se demuestra que no existe circulación del virus polio salvaje. Junto a este requisito la OMS exige un programa de vigilancia de parálisis flácida, existencia de un programa de control de virus polio en los laboratorios, y mecanismos eficaces de control de posibles brotes de polio vacunal y polio importada (figura 4). Hasta el



**Figura 2. Evolución del número total de casos de polio en el mundo (fuente OMS)**



**Figura 3. Situación poliomielitis mundial 2003. Fuente: OMS**



**Figura 4. Regiones de la OMS con el certificado de libres de poliomielitis**



año 2004 se han declarado en el mundo tres regiones libres de polio: en octubre de 1994 la OMS declaraba a la Región de Las Américas territorio libre de polio; en octubre de 2000 se declaraba a la Región del Pacífico Occidental territorio libre de polio; y el 21 de Junio de 2002 la OMS declaraba a la Región Europea territorio libre de polio tras haber tenido el último caso de polio autóctono en Turquía en 1998.

2. *Países con poliomielitis endémica.* En estas zonas la circulación de virus es permanente, infectándose niños de pocos meses de edad. Esto es debido a la existencia de una tasa muy baja de cobertura vacunal; a la ausencia de programas eficaces de vigilancia de parálisis flácida; y a deficiencias en el transporte y la conservación de la vacuna, lo que conlleva fallos vacunales. Son países pertenecientes a este grupo India, Afganistán, Pakistán, Nigeria, Níger, Egipto. En la actualidad y a la vista de los datos del año 2003 sólo estos seis países son el reservorio del virus salvaje de la polio, con la problemática suscitada en Nigeria y el gran aumento del número de casos, situación que las autoridades sanitarias de dicho país se han comprometido a solucionar en los próximos meses.

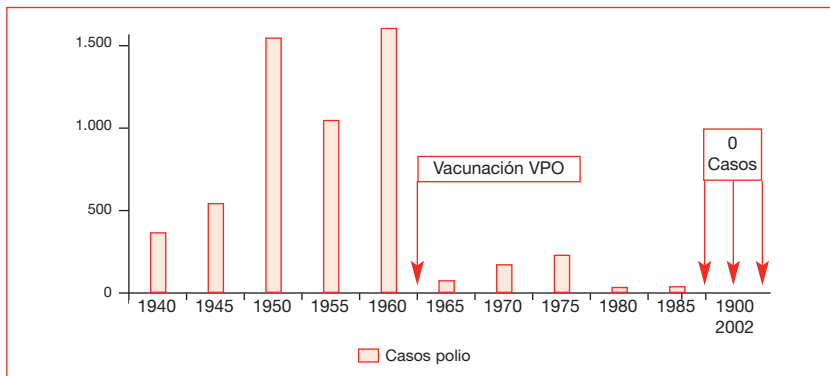
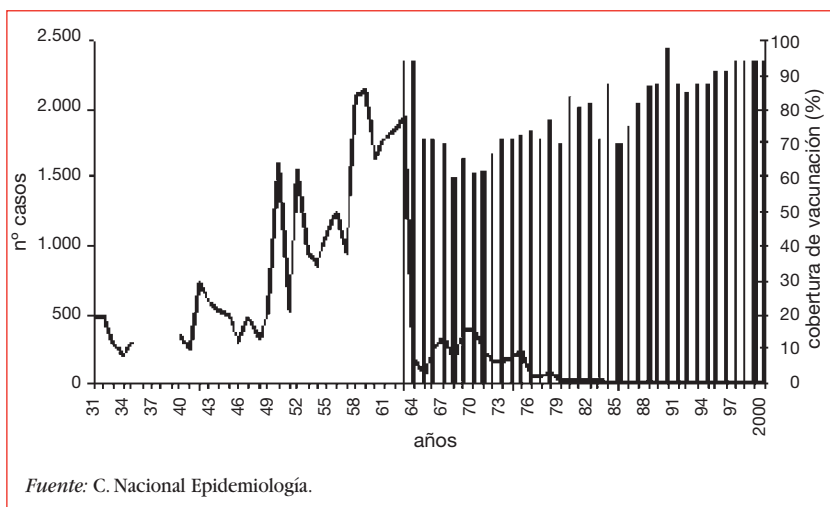
3. *Países en los que la poliomielitis es epidémica.* Países libres de polio en los que en situaciones excepcionales el virus es introducido en el país dando lugar a casos importados de polio. Esto ha ocurrido en países como EE.UU., Holanda, China, Cabo Verde y Bulgaria, en los que la cobertura vacunal es alta pero existen colectivos no vacunados por motivos dispares (religiosos, pertenencia a grupos antivacunación, poblaciones marginales, etc.); en estos países, los casos procedentes de zonas endémicas pueden producir poliomielitis en niños no vacunados. Para evitarlo, es necesario mantener altas tasas de vacunación y evitar en lo posible la existencia de colectivos sin vacunar. Otros países en esta situación son: Benin, Burkina Faso, Costa de Marfil, Bostwana, Sudán, Somalia y Chad.

También se pueden presentar casos de forma epidémica producidos por virus atenuados vacunales que sufran mutaciones y recuperan su neurovirulencia. En zonas de baja cobertura vacunal y, en ocasiones, en individuos con su sistema inmunitario comprometido se pueden producir casos de verdadera poliomielitis, conocida como poliomielitis asociada a la vacuna (PAV). Un ejemplo lo constituyen la República Dominicana y Haití (2000), Filipinas (2001), y Madagascar (2002). Todos estos casos han sido producidos por serotipos 1 y 2 del virus vacunal que presentaban diferencias más o menos marcadas con el virus vacunal en su genoma y que se habían recombinado con enterovirus no polio, situación no habitual pero factible. En general estos brotes de PAV se pueden evitar manteniendo unas altas tasas de vacunación en la población.

## SITUACIÓN DE LA POLIOMIELITIS EN ESPAÑA

En España, la máxima incidencia correspondió al año 1959 registrándose 2.130 casos de la enfermedad. Desde entonces se inició una tendencia descendente, en especial a partir de 1964, año en que se inicia la vacunación masiva con VPO (figura 5). Desde 1989, en que se declararon 2 casos (uno importado de Mauritania y el otro un posible caso de PAV), no se ha declarado ningún otro en nuestro país (figura 6).

Desde esa fecha se han declarado varios casos de PAV, el último caso se produjo en Cataluña (2002) en una mujer infectada por un virus vacunal mutado y procedente de la vacuna administrada a su hija.

**Figura 5. Casos de polio en España****Figura 6. España incidencia de polio y cobertura vacunal**

## Erradicación de la Polio. Iniciativa Global de la OMS

Es a partir de que Salk descubre en 1952 la vacuna de polio inactivada (VPI) del inicio de la vacunación masiva en 1955, cuando la incidencia comienza a controlarse. Con el descubrimiento en el año 1961 de la vacuna atenuada por Sabin, de administración por vía oral, que sustituye a la VPI a partir de 1963-1964, se produce un descenso espectacular en la cifra de infecciones por el poliovirus. El descenso en áreas del

tercer mundo no se produce de forma tan manifiesta como en los países desarrollados, dadas las malas condiciones higiénico-sanitarias y la baja cobertura vacunal.

En 1988 la OMS, en su Asamblea Mundial, decidió erradicar la poliomielitis para el año 2000 mediante diferentes iniciativas según las zonas del planeta:

- Alcanzar y conservar altas tasas de vacunación en <1 año con al menos tres dosis de VPO.
- Crear sistemas adecuados de vigilancia epidemiológica y de laboratorio y hacer una vigilancia y estudio de parálisis flácida aguda.
- Administrar dosis complementarias de VPO a todos los niños, estableciendo los Días Nacionales de Inmunización para disminuir la circulación de poliovirus.
- Realizar campañas de vacunación intensivas en zonas de alto riesgo.

Aunque no se consigue su erradicación para el año 2000, si se aprecia una disminución paulatina hasta el año 2002, desde entonces y hasta el inicio de 2004 el número de casos de polio aumentó en la provincia de Kano al norte de Nigeria. Durante la segunda mitad de ese año 2004, y de acuerdo con el Ministerio de Sanidad de Nigeria, se programaron campañas de vacunación masivas con el fin de conseguir la interrupción de la circulación del virus de la polio salvaje en el país.

La Iniciativa Global para la Erradicación de la Polio acordó un Plan Estratégico 2004-2008 para conseguir:

- Interrupción de la transmisión de los poliovirus para final del año 2004-2005.
- Lograr el certificado de erradicación global de la polio en 2006-2008.
- Desarrollar productos para la fase posterior de cese de la vacunación oral (2006-2008).
- Mantenimiento de la Iniciativa Global para la Erradicación de la Polio (a partir del año 2009).

En los otros países endémicos los objetivos se van cumpliendo y, a pesar de los conflictos bélicos que sufren alguno de ellos, parece correcto pensar que en los próximos años se alcanzará al cese de la circulación de poliovirus salvaje. Las opiniones de los expertos coinciden en que

habrá que seguir manteniendo los mecanismos de control de la enfermedad, con tasas de vacunación elevadas, programas de vigilancia de parálisis flácida y vacunación a la población infantil.

## Vacunas frente a la poliomielitis

### VACUNA DE VIRUS INACTIVADOS (VPI) O VACUNA DE SALK

En 1952 Salk, por medio de la propagación y el mantenimiento de los tres serotipos del poliovirus en cultivos celulares de riñón de mono e inactivándolos con formol, consiguió suspensiones de virus purificados de elevada concentración que eran inmunógenas para el hombre. Con posterioridad se vio que su efectividad era alta y que aumentaba a medida que se administraban más dosis, llegando al 96% después de 4 dosis.

La VPI se prepara con suspensiones representativas de los tres serotipos inactivados con formol: Mahoney (tipo 1), MEF-1 (tipo 2) y Saukett (tipo 3). Se trata de una vacuna altamente concentrada, de coste elevado, que se administra por vía parenteral e induce la aparición de anticuerpos séricos (IgG, IgM) que neutralizan los virus durante la fase de viremia. Proporciona una inmunidad que dura 6 años y que a partir de esa fecha precisa dosis de recuerdo.

### VACUNA INACTIVADA DE POTENCIA AUMENTADA

A pesar de la inmunogenicidad adecuada se pretendió disponer de una vacuna que proporcionase mayor protección contra la enfermedad. Dada la aparición de casos de PAV y de fallos vacunales en países tropicales, se aceleraron las investigaciones para hallar una VPI de mayor potencia inmunogénica. Se consiguió purificando los virus inactivados, determinando la dosis adecuada de virus inactivados para inducir una mayor inmunogenicidad y con la utilización de una línea celular VERO de riñón de mono verde africano, con gran cantidad de virus en líneas celulares desprovistas de contaminantes víricos.

Cada dosis contiene concentraciones de antígeno D (40U del serotipo 1; 8U del serotipo 2 ; 32U del serotipo 3). Tras la administración de dos o tres dosis de VPI de potencia aumentada la seroconversión a los dos meses oscila del 84 al 100% para los tres serotipos. Actualmente todos los países que usan vacuna VPI, usan la vacuna de potencia aumentada.

La vacuna de polio inactivada puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas: DTP, DTPa, Hib, HB, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis.

## VACUNA DE POLIO ATENUADA (VPO) O VACUNA DE SABIN

Una vez obtenida la VPI, las investigaciones se centraron en encontrar una vacuna atenuada más inmunógena, más barata, de fácil administración, que proporcione una protección más prolongada y que indujera inmunidad de grupo. Los primeros intentos fueron esperanzadores, los virus colonizaban la orofaringe y el tracto gastrointestinal y se eliminaban por vía oral y heces durante varios días, incluso semanas, con lo que mantenían atenuación y podían servir para inmunizar a los convivientes. Además, las cepas atenuadas descubiertas por Sabin eran las que se conservaban mejor y de forma más estable la atenuación, con una menor neurovirulencia. Los ensayos realizados en diversas zonas del mundo con epidemias, fueron tan satisfactorios que se registró la vacuna en 1961 en EE.UU. y desde 1963 se adoptó la vacunación en muchos países del mundo.

La VPO se prepara con cepas de neurovirulencia atenuada representativas de los 3 serotipos del virus de la poliomielitis, 1,2 y 3. Estas cepas se obtienen por pases sucesivos en cultivos celulares de células diploides (WI-38) en la siguiente proporción: cinco del serotipo 1, uno del serotipo 2 y tres del serotipo 3. Tras su administración por vía oral, las cepas de la vacuna se multiplican en la mucosa orofaríngea e intestinal induciendo una respuesta inmunológica igual a la producida por la infección natural. Pero tanto la IgA secretora como la IgG e IgM impiden que se multiplique el virus, evitando la enfermedad.

Los porcentajes de seroconversión son mayores del 90% tras dos dosis para todos los serotipos, y aumentan para los tres serotipos después de la tercera dosis, desarrollando inmunidad de forma temprana, por lo que se usa en el control de brotes epidémicos.

La vacuna estabilizada puede conservarse un año a 4 °C, manteniendo su viabilidad. Su inmunogenicidad se mantiene a temperatura ambiente de 25 °C unas seis semanas, y disminuye si la temperatura ambiente es más elevada. Resiste ciclos de congelación y descongelación.

ción manteniéndola a 10 °C entre ambos ciclos. Las características de la vacuna de la polio se pueden apreciar en la tabla 1.

**Tabla 1. Características de las vacunas de la poliomielitis**

VPI	VPO
Protección duradera	Protección duradera
Inmunogenicidad >95% con 3 dosis	Inmunogenicidad >95% con 3 dosis
No pierde inmunogenicidad	Puede perder inmunogenicidad
Induce inmunidad faríngea no intestinal	Induce inmunidad faríngea e intestinal
Limita la circulación de virus salvaje	Mayor limitación de virus salvaje circulante
Produce inmunidad de grupo	Produce inmunidad de grupo
No hay efecto en cadena con la vacunación	Efecto de vacunación en cadena
Muy efectiva en control de enfermedad	Efectiva en control de enfermedad
Paso previo a la erradicación	Gran impacto para la erradicación
Complicada de administrar	Fácil de administrar
Coste más elevado	Bajo coste
Posibilidad de combinar con otras vacunas	No se puede combinar
Poca sensibilidad al calor	Sensible al calor
No asociada a PAV	Asociada a PAV en vacunados y contactos
Se puede vacunar a inmunocomprometidos	No se puede vacunar a inmunocomprometidos

## INMUNOGENICIDAD

Ambas vacunas VPO y VPI de potencia aumentada han demostrado producir una inmunidad semejante, con valores cercanos al 100%. En los estudios realizados en diversas zonas del mundo se ha visto que incluso puede tener una capacidad inmunógena mayor la VPI. Los datos obtenidos en pacientes vacunados con VPI demuestran que la seroprotección persiste a los 18 años de la vacunación. No hay razones para pensar que con la vacuna VPI de potencia aumentada suceda algo diferente.

A nivel orofaríngeo la tasa de anticuerpos IgA secretores es similar entre las dos vacunas, mientras que a nivel intestinal la VPO induciría



inmunidad y la VPI no, lo que no se traduce en una mayor protección de la VPO sobre la VPI. Esta diferencia conlleva a que en países donde haya una importante circulación del virus salvaje la protección de la VPI será menor por esa ausencia de inmunidad a nivel intestinal. Por ello, en los países en los que se utilice VPI las tasas de cobertura deberán ser muy elevadas para evitar padecer la infección por virus salvaje.

El bajo coste y la facilidad de administración de la VPO, hace que sea la indicada en campañas de vacunación intensivas y en situaciones de epidemia. La VPI tiene la gran ventaja que se puede combinar con otras vacunas, por lo que facilita la cobertura vacunal y su administración, evitando pinchazos.

### PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Para decidir con qué pauta vacunal se inmuniza a un colectivo es necesario analizar las características de la población, la existencia o no de circulación del virus salvaje y las ventajas de cada una de las estrategias vacunales (tabla 2).

Cuándo está indicado el uso de VPO:

- En países en los que el virus de la polio salvaje no ha sido erradicado.

**Tabla 2. Estrategias vacunales frente a la poliomielitis: ventajas y desventajas**

	VPO	VPI-VPO	VPI
Previene polio paralítica	Sí	Sí	Sí
Altamente inmunógena	Sí	Sí	Sí
Induce inmunidad intestinal	Alta	Alta	Moderada
Inmuniza a los contactos	Sí	Sí (moderadamente)	No
Uso en inmunodeprimidos	No	No	Sí
Riesgo de PAV	Sí	Moderado	No
Efectos adversos severos	No	No	NO
Se altera con el calor	Sí	Sí (VPO)	No
Requiere más inyecciones	No	No (si se usan vacunas combinadas)	No (si se usan vacunas combinadas)

- Niños no vacunados o vacunados de forma incompleta y con riesgo inmediato de contactar con el virus de la polio.
- Adultos no vacunados, con riesgo inmediato de contacto con virus de polio (exposición en menos de 4 semanas).
- Se puede considerar en brotes de poliomielitis.

Cuándo está indicada la pauta secuencial VPI/VPO:

- Países con certificado de erradicación de la polio.
- Cobertura de DTP por encima del 85%.
- Bajo riesgo de tener virus de polio salvaje importado.

Cuándo está indicado el uso exclusivo de VPI:

- Países con certificado de erradicación de la polio y que quieran eliminar todos los riesgos de polio paralítica asociada a vacuna.
- Niños inmunodeficientes o que convivan con personas inmunodeficientes.
- Infectados por VIH o que convivan con enfermos de SIDA.
- Inmunodeficiencia con déficit de inmunidad humoral.
- Inmunodeficiencia grave combinada.
- Hemopatías malignas.
- Inmunosupresión por quimioterapia o radioterapia.
- Prematuros que se encuentren ingresados en una Unidad de neonatos o lactantes, vacunándolos a su edad cronológica.

Las pautas de dosificación varían en distintos países, adecuándose a los diferentes calendarios de vacunación. Tanto para la VPO como la VPI deben administrarse al menos dos dosis separadas entre sí 6-8 semanas, en muchos países como España se usaban tres dosis separadas 8 semanas y tras esa primovacuna se administraba un recuerdo en el segundo año de vida y otro a los 3-6 años; se puede dar una dosis de recuerdo a partir de los 10 años. Actualmente y en países que usan VPI y en zonas libres de virus de polio salvaje, bastan 4 dosis para alcanzar una inmunidad elevada y duradera. En caso de usar la pauta secuencial se dan dos dosis de VPI separadas por 8 semanas, seguidas de dos ó tres dosis de VPO como recuerdo.

En la tabla 3 se muestran los tipos de estrategia vacunal adoptados en diferentes países.

**Tabla 3. Estrategias vacunales adoptadas en diferentes países**

<b>VPI</b>	Alemania, Letonia, Canadá, Irlanda, Estados Unidos, Finlandia, Italia, Francia, Lituania, Holanda, Noruega, Islandia, Suiza, Eslovenia, Luxemburgo, Gran Bretaña, Noruega, Suecia, España, Islandia, Austria, Bélgica, Dinamarca.
<b>VPO</b>	Portugal, Bulgaria, Chequia, Malta, Rumania, Eslovaquia, Estonia.
<b>VPI-VPO (secuencial)</b>	Hungria, Israel, Polonia, Bielorrusia, Chipre, Grecia.

Fuente: Eurosurveillance Weekly 2004;8 (34).

## SEGURIDAD

**VPO.** Ya se ha hablado exhaustivamente de la posibilidad remota de que se produzca una PAV y de sus características, riesgo etc. Otras situaciones que se pueden presentar con esta vacuna son: diarrea, erupción cutánea, fiebre y desarrollo de un síndrome de Guillain-Barré.

**VPI.** Pueden producirse cuadros de hipersensibilidad en sujetos alérgicos a aminoglucósidos, ya que la vacuna lleva trazas de estreptomina, neomicina y polimixina.

## CONTRAINDICACIONES

### VPO

- Niños con alteraciones de su sistema inmune (congénitas o adquiridas) o que pertenezca al entorno de un paciente inmunodeprimido.
- No conviene vacunar con esta vacuna a la embarazada, salvo que tenga un peligro inminente de contagio de la infección y que necesite una protección inmediata frente a la poliomielitis.
- En niños con fiebre elevada, vómitos o diarreas, posponer la vacunación hasta que se haya resuelto el problema. Si el cuadro es leve no esta contraindicada.

- En niños hospitalizados se debe retrasar la vacunación hasta que sean dados de alta o vacunarlos con vacuna de virus inactivados.

### VPI

- No existen contraindicaciones para administrar la VPI, salvo la coincidencia con un cuadro febril infeccioso que obligaría a retrasar la vacunación.
- El único caso en que sería adecuado el uso de VPO frente VPI sería en una situación de riesgo por la existencia de casos relacionados epidemiológicamente y en donde fuera necesaria una inmunización colectiva y rápida.

### CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE

VPO: se debe conservar entre +2 °C y +8 °C sin sobrepasar esta temperatura.

VPI: se debe conservar entre +2 °C y +8 °C sin sobrepasar los 22 °C.

### PRESENTACIONES COMERCIALES

En las tablas 4 y 5 se presentan las diferentes vacunas monovalentes frente a la poliomielitis comercializadas en España.

Existen formulaciones combinadas pentavalentes y hexavalentes que incluyen la VPI y que aparecen recogidas en las tablas 6 y 7.

**Tabla 4. Vacunas VPI comercializadas en España**

VPI			
Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
<b>Vacuna poliomielítica Berna (BERNA)</b>	Virus inactivado Tipo1 40 U D-a <sup>1</sup> Tipo2 8 U D-a Tipo3 32 U D-a Estreptomicina < 1 µg Neomicina < 100 µg Polimixina	Líquida, 1 dosis SC/IM de 1 ml	+2 °C/+8 °C No congelar Preservar de la luz

1 U D-a: unidades D-antigénicas.

**Tabla 5. Vacunas VPO comercializadas en España**

VPO			
Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
<b>Polio Sabin oral (GlaxoSmithKline)</b>	Virus atenuados Tipo 1 10 <sup>6</sup> U DTIC <sub>50</sub> <sup>1</sup> Tipo 2 10 <sup>5</sup> U DTIC <sub>50</sub> Tipo 3 10 <sup>5,5</sup> U DTIC <sub>50</sub> Neomicina: <15 µg (monodosis) <1 µg (multidosis) sacarosa: 336,6 mg	Líquida 1 dosis oral (1ml)  Líquida 5,10 y 50 dosis orales (3 gotas)	+2 °C/+8 °C ó en congelador a -20 °C  No congelar y descongelar más de 10 veces  Preservar de la luz
<b>Vacuna antipoliomielítica oral Alcalá Farma trivalente (Alcalá Farma)</b>	Virus atenuados Tipo 1 10 <sup>6</sup> U DTIC <sub>50</sub> Tipo 2 10 <sup>5</sup> . U DTIC <sub>50</sub> Tipo 3 10 <sup>5</sup> U DTIC <sub>50</sub> Polimixina B 50 UI (monodosis) <6 UI (multidosis) neomicina <1mcg sacarosa 540 (monod)	Líquida 1 dosis oral (0,5 ml)  Líquida 10 dosis orales (2 gotas)	+2 °C/+8 °C ó en congelador a -20 °C  No congelar y descongelar más de 10 veces  Preservar de la luz

1 UDTC<sub>50</sub>: dosis infecciosa en cultivo de tejidos.

**Tabla 6. Vacunas combinadas pentavalentes conteniendo la VPI disponibles en España**

Nombre comercial (Fabricante)	Composición	Presentación Administración	Conservación
<b>Infanrix-IPV+Hib (GlaxoSmithKline)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas</li> <li>• Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas</li> <li>• Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> </ul> </li> <li>- Toxoide diftérico adsorbido <math>\geq 30</math> UI</li> <li>- Toxoide tetánico adsorbido <math>\geq 40</math> UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 <math>\mu</math>g</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 <math>\mu</math>g</li> <li>- Pertactina 8 <math>\mu</math>g</li> <li>- PRP-T<sup>1</sup> 10 <math>\mu</math>g</li> <li>- AlOH<sub>3</sub> 0,5 mg</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	Jeringa precargada con VPI-DTPa líquida Hib liofilizado 0,5 ml Vía intramuscular 2 agujas	+2 °C / +8 °C No congelar
<b>Pentavac (Sanofi Pasteur MSD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas</li> <li>• Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas</li> <li>• Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> </ul> </li> <li>- Toxoide diftérico <math>\geq 30</math> UI</li> <li>- Toxoide tetánico <math>&gt; 40</math> UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 <math>\mu</math>g</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 <math>\mu</math>g</li> <li>- PRP-T1 10 <math>\mu</math>g</li> <li>- AlOH<sub>3</sub>, formaldehido, 2-fenoxietanol trometamol, sacarosa, medio 1992</li> <li>- Agua c.s.p. 0,4 ml</li> </ul>	Jeringa precargada con VPI-DTPa líquida, con aguja fija Hib liofilizado 0,5 ml Vía intramuscular	+2 °C / +8 °C no congelar

1. PRP-T : polisacárido capsular de Haemophilus influenzae tipo b conjugado con proteína de toxoide tetánico.
2. Medio 199: mezcla de aminoácidos, sales minerales, vitaminas, y otras sustancias diluidas en agua para inyección.
3. AgHBs: antígeno de superficie del virus hepatitis B.

**Tabla 7. Vacunas combinadas hexavalentes conteniendo la VPI disponibles en España**

Nombre comercial (Fabricante)	Composición	Presentación Administración	Conservación
<p><b>Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas</li> <li>• Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas</li> <li>• Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> </ul> </li> <li>- Estreptomicina &lt; 1 µg</li> <li>- Neomicina &lt; 100 µg</li> <li>- Polimixina</li> <li>- Toxoide diftérico &gt; 30 UI</li> <li>- Toxoide tetánico &gt; 40 UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 µg</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 µg</li> <li>- Pertactina 8 µg</li> <li>- HbsAg<sup>3</sup> 10 µg</li> <li>- PRP-T 10 µg</li> <li>- AlOH<sub>3</sub>, medio 1.99, 2-fenoxietanol, ClNa, lactosa</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<p>Jeringa precargada con la DTPa-VPI-HB líquida,</p> <p>Hib liofilizado</p> <p>0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p> <p>2 agujas</p>	<p>+2 °C / +8 °C</p> <p>No congelar</p>
<p><b>Hexavac (Sanofi Pasteur MSD)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados 1, 2 y 3 como en Pentavac</li> <li>- Toxoide diftérico ≥ 20 UI</li> <li>- Toxoide tetánico &gt; 40 UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 µg</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 µg</li> <li>- HbsAg<sup>3</sup> 5 µg</li> <li>- PRP-T 12 µg</li> <li>- AlOH<sub>3</sub> 0,3 mg, trometamol, sacarosa, medio 1.99<sup>2</sup></li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<p>Solución líquida en jeringa precargada (DTPa-VPI-HB-Hib)</p> <p>0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p> <p>1 aguja fija</p>	<p>+2 °C / +8 °C</p> <p>No congelar</p>

1. PRP-T : polisacárido capsular de Haemophilus influenzae tipo b conjugado con proteína de toxoide tetánico.
2. Medio 199: mezcla de aminoácidos, sales minerales, vitaminas, y otras sustancias diluidas en agua para inyección.
3. AgHBs: antígeno de superficie del virus hepatitis B.

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics Committee of Infectious Diseases Prevention of poliomyelitis: recommendations for the use only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization *Pediatrics* 1999; 104: 1404-1406.
- American Academy of Pediatrics Poliovirus infection In Pickering LK ed Red Book 2003 Report Of the Committee of Infectious Diseases 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove. Village IL American Academy of Pediatrics 2003; 505-510.
- Arístegui J Situación epidemiológica de la poliomiélitis ¿Hasta cuándo vacunar y qué vacuna utilizar? En Vacunas 2000 Moraga F y Campins M ed Proust 2000: 177-188.
- Castro-Gago M. Protocolo y normas clínicas básicas a seguir para la consecución del certificado de erradicación de la poliomiélitis a nivel del territorio español *An Esp Pediatr* 1998; 48: 348.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Notice to readers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Revised Recommendations for Routine Poliomiélitis Vaccination *MMWR* 1999; 48(27): 590.
- Centers for Diseases Control and Prevention Poliomiélitis 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 Diseases Control and Prevention Outbreak of poliomyelitis in Dominican Republic and Haiti 2000 *MMWR* 2000; 49: 1094-1103.
- Domínguez A., Pumarola T., Salleras L. Vacuna antipoliomiéltica en Salleras L. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 2003: 191-215.
- Manual de Vacunas en Pediatría edición 2001 Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. 2001: 131-149.
- Pebody R. Polio Vaccination in Europa: the shift from OPV to IPV use *Eurosurveillance Weekly* 2004; 8 (34):1-5.



World Health Organization Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine using countries WER 2003; 78:241-250.

World Health Organization Certification of poliomyelitis eradiction. European Region. June 2001 Weekly Epidemiological Record 2002; 27: 221-223.

## 6.e. Virus de la hepatitis B

FRANCISCO GIMÉNEZ

### Introducción

La infección por virus de la hepatitis B es una infección de distribución universal cuya transmisión, incidencia y prevalencia varían de acuerdo con las diferencias socioeconómicas, ambientales, educacionales, sanitarias y culturales propias de cada región.

El control y la prevención de dicha enfermedad se basan fundamentalmente en la inmunización, tanto activa como pasiva, frente a la enfermedad, así como con medidas control en el manejo de sangre, fluidos corporales y hemoderivados. En la actualidad se disponen de vacunas altamente inmunógenas, seguras y eficaces que forman parte de los calendarios oficiales de vacunación de un gran número de países, entre ellos España.

### Agente etiológico

La hepatitis B está causada por el virus de la hepatitis B (VHB), que pertenece a la familia de los Hepadnavirus. Este virus contiene numerosos componentes antigénicos como el antígeno de superficie (AgHBs), el antígeno del core (AgHBc) y el antígeno e (AgHBe). Su tamaño es de 42 nm de diámetro y en su estructura contiene ADN formado por una doble cadena circular y por una cadena de ADN dependiente del enzima ADN polimerasa. Posee una envoltura que se constituye en el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs), marcador viral de importancia para el diagnóstico de la infección. La nucleocápside del virus está formada por el antígeno del core del VHB que está fijado al hepatocito y que no puede ser detectado directamente en suero por lo que su identificación serológica se realiza mediante la detección de anticuerpos sean del tipo IgM (IgM anti-HBc) o totales (anti-HBc) a fin de diferenciar la infección por VHB reciente de una infección pasada o crónica. Es decir, la presencia de IgM anti-HBc sólo será positiva en caso de infección reciente, mientras que por otra parte la presencia de IgG anti-

HbC en ausencia de IgM anti-HBc indica infección pasada o crónica. Es posible realizar la detección del AgHBc en tejido hepático tomado por biopsia, debido a que éste se expresa en la superficie de los hepatocitos. La estructura viral también contiene otro antígeno que marca el mayor periodo de infectividad o periodo de replicación viral y se denomina antígeno “e” (AgHBe). A su vez la eliminación de estos antígenos da lugar a la aparición de anticuerpos tanto contra el AgHBe (anti-HBe) como contra el antígeno de superficie (anti-HBs). A través del análisis de los diferentes marcadores virales es posible determinar la etapa de infección, convalecencia y cronicidad del paciente en estudio. La infección por el VHB puede causar hepatitis aguda o crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular primario.

## Epidemiología

Existen en el mundo aproximadamente 350 millones de personas infectadas de manera crónica por el VHB, con alto riesgo de enfermedad hepática grave y muerte por cirrosis hepática o hepatocarcinoma, calculándose que el VHB es responsable de aproximadamente un millón de muertes al año. Aunque otros primates han sido infectados de manera experimental, la infección por VHB afecta sólo a humanos. Por otra parte, aunque se han propuesto varios vectores en países tropicales, hasta el momento no se conocen animales o insectos que puedan servir como reservorios o vectores de transmisión.

De manera global, existen regiones geográficas de endemicidad alta donde la prevalencia de portadores de AgHBs es igual o mayor al 8% y en las que la infección se adquiere en edades tempranas (China, Sudeste asiático, Pacífico, Amazonas); regiones de endemicidad intermedia con una prevalencia de portadores de AgHBs entre el 2% y el 7% y donde la transmisión horizontal es la más frecuente (Latinoamérica, Europa occidental); y regiones de baja endemicidad en zonas donde la población presenta menos del 2% de AgHBs, (Norteamérica, Europa del Norte) donde la transmisión está relacionada con grupos de riesgo fundamentalmente.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA EN ESPAÑA

En nuestro país, la hepatitis B está incluida dentro del sistema de notificación semanal de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Los casos de infección aguda deben notificarse de forma numérica y en

caso de presentarse en forma de brote debe procederse a su notificación urgente. A efectos de notificación, se consideran casos sospechosos o probables los que presentan clínica compatible con elevación de transaminasas sin evidencia de padecer otra enfermedad hepática y con antecedentes epidemiológicos compatibles con transmisión de la enfermedad. Los casos confirmados deben presentar positividad para la ACHBc de tipo IgM.

Anualmente se declaran en nuestro país alrededor de 800 casos de hepatitis B aguda, con tasas de incidencia en torno a los 2 casos por 100.000 habitantes y año. Sin embargo, el número de casos nuevos de infección es mucho mayor estimándose la cifra de 60.000 nuevos casos al año. La mayoría de los casos de hepatitis B declarados se presentan en el grupo de edad entre los 20 y 39 años, seguido del grupo entre 30 y 39 años. De manera general, la hepatitis B es más frecuente en varones que en mujeres, probablemente en relación con la mayor exposición a factores de riesgo. Por otra parte, diversos estudios en nuestro país han demostrado la influencia del hacinamiento, promiscuidad sexual, bajo nivel cultural, drogadicción intravenosa y bajo nivel social en la adquisición de la infección. Igualmente, varios estudios han detectado un mayor riesgo de padecer la infección en la etnia gitana, así como en inmigrantes procedentes de África y de Asia.

La hepatitis B ha sido investigada en España mediante estudios de seroprevalencia de marcadores de infección actual y pasada por el VHB en donantes de sangre, gestantes, grupos de riesgo, etc. A través de los estudios epidemiológicos puede caracterizarse que la hepatitis B es adquirida mayoritariamente en adultos jóvenes a través de relaciones sexuales y menos frecuentemente por inyecciones de droga intravenosa u otras inoculaciones parenterales. La transmisión vertical es extremadamente rara debido al cribado sistemático de todas las gestantes para VHB. La mayoría de estudios de prevalencia de portadores crónicos demuestran diferencias significativas entre áreas rurales (0,6%) y áreas urbanas (1,3%), debido probablemente a la mayor presencia de factores de riesgo en estas últimas. En las mujeres embarazadas españolas se estima una prevalencia de AgHBs del 0,7%-2% con algunas diferencias geográficas. Entre estas portadoras, aproximadamente el 6% son AgHBc positivas y por tanto con alta contagiosidad. Según la Encuesta Nacional de Seroprevalencia realizada en 1996 el porcentaje de personas portadoras

de AgHBs resultó del 0,8%. La frecuencia de anticuerpos anti-HBc fue del 4,5% de la población. Según los datos de esta encuesta, el periodo de mayor riesgo para la adquisición de la infección es el final de la adolescencia y los primeros años de la edad adulta.

### **MECANISMO DE TRANSMISIÓN**

En la tabla 1 se presentan las distintas formas de transmisión del VHB, como la parenteral a través de contacto con sangre o hemoderivados, la sexual y la transmisión vertical o maternofetal. Existe también la posibilidad de infección por exposición parenteral inaparente a través del contacto íntimo diario. El VHB es transmitido por exposición parenteral o de mucosas a los fluidos corporales que contienen el AgHBs de personas que son portadoras crónicas o tienen una infección aguda. La concentración más alta del virus se encuentra en la sangre y suero. En cambio, se encuentran concentraciones más bajas en la saliva y semen. La saliva puede ser una vía de transmisión a través de mordiscos, pero raramente a través de besos. La transmisión a través de lágrimas, sudor, orina, heces y fluidos respiratorios parece improbable.

**Tabla 1. Mecanismos de transmisión del VHB**

- De madre a hijo (perinatal o vertical)
- A través de exposición a sangre y otros fluidos infecciosos (parenteral)
- A través de contacto sexual con una persona infectada (sexual)
- Otro tipo de contacto con una persona infectada (horizontal)

### **PERIODO DE INCUBACIÓN**

Oscila entre los 45 y 160 días, con una media de 120 días. Los hallazgos clínicos son más frecuentes en adultos que en niños, quienes normalmente cursan con infecciones asintomáticas. No obstante, también en adultos pueden presentarse infecciones asintomáticas hasta en el 50% de los casos.

### **GRUPOS DE RIESGO DE INFECCIÓN POR VHB**

En la tabla 2 se exponen los principales grupos de riesgo de infección por el VHB.

**Tabla 2. Grupos de riesgo para la infección por VHB**

- Exposición laboral (personal sanitario, estudiantes de medicina o enfermería, limpiadores de centros sanitarios y cualquier riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales)
- Convivientes enfermos agudos o portadores de VHB
- Recién nacidos de madres portadoras de VHB
- Pacientes en programa de hemodiálisis
- Pacientes en programa de transplantes
- Pacientes que requieran múltiples transfusiones de sangre o hemoderivados (hemofilia, talasemia, etc.)
- Promiscuidad sexual (homosexuales, prostitución, ETS, etc.)
- Viajeros a zonas endémicas de prevalencia intermedia-alta
- Adictos a drogas por vía parenteral
- Personal de instituciones cerradas (penitenciarias, disminuidos psíquicos, etc.), tanto internos como trabajadores
- Individuos sometidos a acupuntura, punciones, tatuajes, etc.

El riesgo de transmisión vertical, perinatal o maternofetal al nacimiento es muy alto en los casos de madre positiva para AgHBs y AgHBe (alta replicación viral y alta infectividad), siendo infectados el 70-90% de los recién nacidos de estas mujeres en caso de no emplear ninguna medida de profilaxis. Este riesgo disminuye al 20% en los casos de madre AgHBs positivo y AgHBe negativo. La edad de la infección está directamente relacionada con la respuesta inmune del paciente y con la posibilidad de desarrollo de infección crónica y por tanto de desarrollo de cáncer hepatocelular primario. Por tanto, el 90% de los recién nacidos permanecerán como portadores crónicos del virus. La transmisión tiene lugar fundamentalmente en el momento del parto o en los cuidados postnatales, siendo poco frecuente de manera prenatal. A pesar de haberse detectado el AgHBs en la leche materna, éste no parece estar a concentraciones suficientes que permitan la transmisión de la infección. La transmisión madre-hijo puede ocurrir de manera prenatal mediante transmisión transplacentaria en aproximadamente un 10% de los casos. Sin embargo, la transmisión tiene lugar con más frecuencia de manera connatal en el momento del parto, a través de microtransfusiones maternofetales o a través de la ingestión de secreciones en el canal del parto.

Finalmente, la transmisión también puede tener lugar de manera postnatal a través de los cuidados maternos. Existen varios factores que pueden influir sobre la transmisión maternofetal del VHB:

- Alta replicación viral: la positividad para AgHBe y/o ADN viral son considerados signos de alta replicación viral y por lo tanto de un 90% de riesgo de transmisión de la infección. La negatividad de estos marcadores no excluye la posibilidad de transmisión.
- Hepatitis B aguda en la madre: en el caso de que la madre sufra una hepatitis aguda por VHB en el tercer trimestre de embarazo, el 60-80% de los recién nacidos de estas mujeres serán contagiados en caso de no emplear ninguna medida de inmunoprofilaxis. El riesgo será menor (7-25%) si la hepatitis tiene lugar en el segundo trimestre y nula si fue en el primer trimestre y desaparece el AgHBs.

## Clínica

El curso clínico de la hepatitis aguda B es indistinguible de las hepatitis producidas por otros agentes virales.

- En los casos en los cuales hay presencia de síntomas puede distinguirse una fase prodrómica o preictérica desde el inicio del cuadro clínico hasta el comienzo de la ictericia que suele durar entre 3 y 10 días. Esta fase se caracteriza por un comienzo insidioso con malestar general, anorexia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, cefalea, mialgias, rash cutáneo, artralgias y, finalmente, coluria en los dos días previos al comienzo de la fase ictérica.
- La fase de ictericia suele durar entre 1 y 3 semanas y se caracteriza por la ictericia, hipocolia y hepatomegalia.
- Finalmente desaparecen estos síntomas y se entra en la fase de convalecencia con fatiga y malestar general que puede persistir durante semanas o meses.

## DIAGNÓSTICO

Se basa fundamentalmente en los hallazgos de laboratorio característicos como elevación de transaminasas (ALT y AST), aumento que puede presentarse incluso antes de la ictericia y puede persistir durante varias semanas. En los casos de hepatitis ictérica está aumentada la

bilirrubina, tanto en su forma conjugada como no conjugada. En algunos casos puede detectarse hipoglucemia y discreta elevación de las enzimas de colestasis. La confirmación diagnóstica se realiza mediante serología. En la fase aguda se detecta AgHBs en suero y posteriormente anticuerpos anti-HBc de tipo IgM. La detección de AgHBe y de ADN del VHB son marcadores de alta replicación viral y su persistencia en el tiempo se relaciona con la evolución hacia la cronicidad.

La mayoría de las infecciones en adultos resultan en una completa recuperación con la aparición de anticuerpos anti-HBs como signo de inmunización contra futuras infecciones. En un 1-2% de los casos puede ocurrir una hepatitis fulminante con insuficiencia hepática aguda grave y mortalidad superior al 50% de los casos. Sin embargo, la mayoría de las complicaciones de la infección por VHB están relacionadas con la infección crónica. En estos casos el genoma viral se integra dentro del ADN del hepatocito, dando lugar al estado de portador crónico y, en algunos casos, al carcinoma hepatocelular. En el caso de los adultos, el 10% de las infecciones progresan a la cronicación, porcentaje que está inversamente relacionado con la edad. Así en el caso de los recién nacidos que adquieren la infección, la progresión a la cronicidad se da en el 90% de los casos. Se estima que los niños que adquieren la infección entre los 1 y 5 años de edad permanecen como portadores en el 30-50% de los casos. A partir de los 7 años de edad el porcentaje de evolución a portadores crónicos será del 10%, al igual que en los adultos.

Las personas con infección crónica, con frecuencia, se mantienen asintomáticos y no son conscientes de su infección ni de la capacidad de transmitir la enfermedad. En aproximadamente el 25% de los portadores crónicos del VHB se desarrolla hepatitis crónica activa, que a menudo desemboca en cirrosis hepática. Igualmente, los portadores crónicos tienen entre 12 y 300 veces más posibilidades de desarrollar un hepatocarcinoma que los no portadores.

## Estrategias de prevención de la hepatitis B

El control y prevención de la infección por VHB se realiza fundamentalmente mediante inmunización, sin olvidar las medidas de seguridad en el manejo de fluidos corporales, sangre y hemoderivados. En la década de los ochenta se desarrollaron vacunas eficaces contra la hepatitis B. Durante más de una década, la estrategia de prevención de la



infección estuvo basada en la vacunación de los grupos de riesgo. Esta estrategia ha mostrado una baja eficacia debido a la presencia de portadores crónicos del virus sin factores de riesgo (25-30%), por lo que escapan al cribaje para detección de infección crónica. Durante la década de los noventa, la vacunación universal se mostró como la estrategia más eficaz en la prevención de la enfermedad. De esta forma, en la actualidad se recomienda de manera conjunta el cribaje universal en gestantes para AgHBs, la vacunación de lactantes, vacunación de adolescentes en algunos casos, y la vacunación de adultos considerados como de riesgo para contraer la enfermedad.

Los enfermos de hepatitis aguda B deben tomar precauciones respecto a la sangre y fluidos corporales hasta que desaparezca el AgHBs. Los objetos contaminados con sangre, saliva o semen deben desinfectarse con lejía diluida al 1/10. No deben compartirse objetos de aseo ni de uso personal. Igualmente debe administrarse la vacuna antihepatitis B a los convivientes.

## **Vacunas frente al VHB**

En la actualidad existen vacunas de alta inmunogenicidad, seguridad y eficacia que han sido adoptadas por un gran número de países como parte del calendario vacunal de rutina. Las primeras vacunas plasmáticas fueron obtenidas mediante la obtención de partículas de AgHBs procedentes de plasma humano. Esta vacuna fue comercializada en 1981, mostrándose segura y eficaz, pero su procedencia plasmática hizo que no fuera aceptada debido al temor de transmisión de otros patógenos como VIH, por lo que fue retirada en 1992.

En 1986 se autorizó la primera vacuna antihepatitis B recombinante, que contiene partículas de antígeno de superficie (AgHBs) purificado obtenidas mediante técnicas de ADN recombinante en células de levadura. Contiene hidróxido de aluminio (0,5 mg) como adyuvante. Las presentaciones pediátricas actuales no contienen tiomersal como conservante.

## **INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA**

Los estudios postlicencia de la vacuna han demostrado que con la administración de tres dosis se induce, en el caso de lactantes, niños y

adolescentes, una respuesta protectora de anticuerpos en el 95-98% de los individuos vacunados. Sin embargo, existe un descenso de la inmunogenicidad en relación con la edad. Así, por encima de los 40 años, aproximadamente el 90% de los vacunados responden a las tres dosis, y sólo el 70% en los mayores de 60 años. En los casos de pacientes en hemodiálisis o inmunodeprimidos pueden ser necesarias dosis 2-4 veces mayores de vacuna o emplear mayor número de dosis. Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que la vacuna se administre en presencia de una infección no manifiesta, con lo que no se previene la enfermedad.

Se consideran títulos protectores los iguales o superiores a 10 mUI/ml de anti-HBs, encontrándose estos niveles normalmente a partir de las dos semanas de la segunda dosis. Los anticuerpos protectores disminuyen con el tiempo. Varios estudios han demostrado que tras tres dosis, tanto en niños como adultos que han desarrollado anticuerpos protectores, la protección tiene una duración de al menos 15 años, a pesar de haber perdido los anticuerpos protectores con el tiempo, probablemente debido a la presencia de memoria inmunológica que permite una respuesta tras la exposición al virus. La infección crónica por VHB en individuos respondedores a vacuna ha sido raramente documentada. Según los datos actuales, no existe necesidad de dosis de recuerdo en niños o adultos inmunocompetentes, ni tampoco es necesaria la realización de test serológicos para monitorizar la respuesta vacunal en el tiempo. En el caso de pacientes en hemodiálisis, deben realizarse controles anuales de AcHBs, recomendándose dosis de recuerdo cuando los niveles estén por debajo de 10 mUI/ml.

La utilización del antígeno vacunal como parte de vacunas combinadas ha demostrado una inmunogenicidad similar a su uso en vacunas monovalentes. Igualmente, la eficacia vacunal no se ve alterada con la administración simultánea de inmunoglobulina específica anti-VHB (IGHB) tanto en recién nacidos hijos de madre portadora como en los casos de profilaxis postexposición. Respecto a los mutantes del VHB, no existe eficacia vacunal probada contra éstos, si bien su significación epidemiológica es muy baja. La vacuna anti-VHB protege contra la hepatitis Delta, al necesitar este virus la presencia del VHB para poder infectar al huésped.

## INDICACIONES

Los estudios epidemiológicos y de coste efectividad coinciden en que la mejor estrategia para luchar contra la hepatitis B es la vacunación universal. En este sentido, un gran número de países han incluido la vacunación antihepatitis B en sus calendarios vacunales, ya sea en recién nacidos, niños o adolescentes. Igualmente la vacuna está indicada en personas pertenecientes a grupos de riesgo (tabla 2). La decisión de hacer serología prevacunacional de hepatitis B depende del coste de la vacuna, del coste de la serología y de la prevalencia esperada. En general, la serología puede considerarse en los casos pertenecientes a grupo de riesgo con alta prevalencia de portadores de VHB, pero no es recomendable antes de la vacunación de rutina de lactantes y niños mayores. El control postvacunación de serología (cuantificación de anticuerpos anti-HBs) está indicado en los casos especificados en la tabla 3. En estos casos debe realizarse el control 1-3 meses después de recibir la última dosis y recomendar la administración de una segunda pauta completa (3 dosis) de vacuna si los niveles estén por debajo de 10 mUI/ml. Los hijos de madre portadora de AgHBs que han sido vacunados correctamente deben ser controlados para AChBs a los 3-9 meses desde la última dosis de vacuna (9-15 meses de edad) para comprobar la respuesta vacunal.

**Tabla 3. Indicaciones de determinación postvacunación de AChBs**

- Hijos de madre portadora AgHBs
- Pacientes en hemodiálisis
- Pacientes inmunodeprimidos
- Pacientes VIH positivos
- Vacunación en postexposición al VHB
- Trabajadores con alto riesgo de exposición (sanitarios...)
- Parejas de personas infectadas con el VHB

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La administración se realiza por vía intramuscular en la región anterolateral del vasto externo en el caso de recién nacidos y lactantes, y en el deltoides en el caso de adultos y niños mayores. No se debe adminis-

trar en región glútea o vía intradérmica, ya que se ha demostrado que estas vías reducen la respuesta inmunitaria. Sólo en casos de alto riesgo de hemorragia como en niños hemofílicos o trombopénicos, puede plantearse la aplicación lentamente por vía subcutánea. Debe agitarse enérgicamente antes de la administración.

Dentro del calendario vacunal infantil se pueden emplear dos pautas de vacunación:

- Tres dosis, administradas a los 0, 2 y 6 meses de edad.
- Tres dosis, administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad.

Hijos de madres AgHBs positivo: deben recibir una dosis de vacuna junto con 0,5 ml de gammaglobulina antihepatitis B, inyectadas en lugares anatómicos diferentes, dentro de las primeras 12 horas tras el nacimiento. La segunda dosis se administrará al mes de vida y la tercera a los 6 meses. En los casos de desconocimiento del AgHBs materno deberá administrarse la vacuna al nacimiento e investigarlo, de manera que en caso de ser positivo pueda administrarse la gammaglobulina antihepatitis B en la primera semana de vida. Debido a que se consiguen unos títulos mayores de anticuerpos anti-HBs cuando las dos últimas dosis son aplicadas con un intervalo de al menos 4 meses, serán preferibles los calendarios que incluyan esta separación. Sin embargo, los calendarios con intervalos de 2 meses entre dosis de manera conjunta o combinada con otras vacunas han demostrado una buena respuesta de anticuerpos y puede emplearse con el fin de asegurar buenas coberturas vacunales. No obstante, la tercera dosis debe administrarse al menos dos meses después de la segunda y debe de estar separada de la primera dosis por al menos 4 meses. Igualmente, la tercera dosis no debe aplicarse nunca por debajo de los 6 meses de edad. No es necesario añadir nuevas dosis o reiniciar la vacunación en los casos en que los intervalos hayan sido mayores que los recomendados. Las dosis administradas antes del intervalo mínimo entre dosis o antes de la edad recomendada no deben contarse como vacunas administradas.

La pauta más utilizada fuera del calendario vacunal infantil es la administración de 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses, aunque en casos de viajeros que necesitan una rápida inmunización estaría aceptada la pauta de 4 dosis aplicadas a los 0, 7 días, 21 días y 12 meses después (dosis de refuerzo) (Engerix B 20 µg, GlaxoSmithKline).

Según los datos actuales, no es necesario añadir dosis de recuerdo por la memoria inmunológica que genera la vacuna, a pesar de que no se conoce todavía la duración de la inmunidad. No obstante, en personas inmunocompetentes se sabe que la protección persiste aunque se hayan perdido los anticuerpos circulantes después de una vacunación con éxito.

La vacuna anti-VHB puede administrarse simultáneamente con BCG, DTP, dT, Hib, triple viral, varicela, hepatitis A, meningococo C, neumococo y poliomielitis, así como las vacunas habituales en el viajero, siempre que se administren en lugares anatómicos distintos.

En los casos en los que se emplee la vacunación combinada de hepatitis A +B (Twinrix) deberán aplicarse tres dosis con la pauta 0-1-6 meses. La presentación pediátrica de esta vacuna se utiliza en niños a partir de un año de edad hasta los 15 años inclusive. En estos casos se aplicará 0,5 ml, conteniendo 360 Unidades ELISA de virus de la hepatitis A (VHA) inactivado y 10 microgramos de proteína AgHBs recombinante. A partir de los 16 años de edad, debe utilizarse la presentación de adultos, administrándose 1 ml, conteniendo 720 U de VHA y 20 microgramos de proteína AgHBs recombinante. También está aprobado, en su ficha técnica, la administración de una pauta acelerada a los 0, 7, 21 días y 12 meses.

En caso de administrarse la vacuna antihepatitis B de manera combinada (vacuna pentavalente o hexavalente), no deberá administrarse nunca antes de las 6 semanas de edad.

En la tabla 4 se resumen las pautas recomendadas de vacunación frente a la hepatitis B

La dosis recomendada de vacuna difiere en función de la edad y la presentación comercial utilizada, como se refleja en la tabla 5.

## **VACUNA ANTIHEPATITIS B EN SITUACIONES ESPECIALES**

- Recién nacidos de bajo peso. Los recién nacidos pretérmino hijos de madre AgHBs positivo deben recibir igualmente la inmunoprofilaxis con gammaglobulina específica junto con la vacuna al nacimiento. En el caso de recién nacidos con peso inferior a los 2.000 g, esta primera dosis no debe ser considerada dentro de la pauta de 3 dosis, es decir, se recomienda administrar un total de 4 dosis. Para hijos de

**Tabla 4. Pautas recomendadas de vacunación hepatitis B**

¿Quién?		Recién nacidos hijos de madre infectada por VHB (*)	Recién nacidos hijos de madre no infectada por VHB	Niños, adolescentes y adultos
¿Cuándo?	1ª dosis	En las 12 primeras horas de vida	Nacimiento o a los 2 meses de edad	Cualquier momento
	2ª dosis	1 mes de edad	1-4 meses de edad (al menos 1 mes tras la primera dosis)	1-2 meses tras la primera dosis
	3ª dosis	6 meses de edad	6-18 meses de edad	6 meses tras la primera dosis

\* En el caso de recién nacidos pretérmino con menos de 2.000 g: 1ª dosis a las 12 h; 2ª dosis, 1 mes; 3ª dosis, 2 meses; y 4ª dosis a los 6 meses de edad.

**Tabla 5. Dosis recomendada de vacuna según edad y presentación comercial utilizada**

Vacuna	Edad	Dosis	Volumen	Nº dosis	Calendario vacunal infantil
Engerix-B (GlaxoSmithKline)	≤ 15 años	10 µg	0,5 ml	3	Nacimiento, 1-2 y 6 meses de edad Alternativa: 2, 4 y 6 meses de edad
	> 16 años	20 µg	1,0 ml	3	Habitual: 0, 1, 6 meses Rápida: 0, 1, 2, 12 meses Acelerada: 0, 7, 21 días y 12 meses
HBV Axpro (Aventis-Pasteur-MSD)	≤ 18 años	5 µg	0,5 ml	3	Nacimiento, 1-2 y 6 meses de edad Alternativa: 2, 4 y 6 meses de edad
	> 19 años	10 µg	1,0 ml	3	0, 1, 6 meses

madre seronegativa, se ha establecido los 2.000 g de peso como el momento óptimo para administrar la primera dosis, aunque parece que influye más la edad cronológica que el peso en la respuesta. Algunos autores recomiendan realizar una determinación de AChBs a los 12-24 meses de vida ante la posibilidad de valorar una cuarta dosis de recuerdo en estos casos. Las dosis utilizadas serán las mismas en todos los casos. No deben utilizarse dosis reducidas o divididas.

- En el caso de niños adoptados o inmigrantes procedentes de áreas de endemidad intermedia o alta debe realizarse serología de AgHBs. En caso de positividad, debe vacunarse a sus familiares y contactos próximos, y en caso de ser negativo deben ser vacunados.

- Las personas que necesiten una rápida protección contra la hepatitis B como puede ser el caso de los viajeros pueden utilizar un calendario acelerado con 3 dosis a los 0, 7 y 21 días, con un recuerdo a los 12 meses. Esta pauta ha demostrado protección serológica en el 65% de los casos en el día 28 y del 99% en el mes 13 (Engerix 20µg, Twinrix adultos).
- Los pacientes inmunodeprimidos o en hemodiálisis deben recibir doble dosis de vacuna frente a hepatitis B, según su edad.
- Se han asociado algunos factores en los casos de no respondedores a vacuna como dosis, calendario, lugar de inyección y factores del receptor (sexo masculino, edad mayor de 40 años, obesidad, tabaquismo y enfermedades crónicas). La adición de una dosis en los casos de no respondedores, produce una respuesta adecuada en el 15-25% y en el caso de tres dosis en el 30-50%, siempre administrando la vacuna en la zona deltoidea. Las personas que no ha respondido a la vacuna en la primera serie de 3 dosis, deben recibir de nuevo una segunda serie de 3 dosis y ser testados para AchBs posteriormente.
- En los casos de exposición a VHB está indicada la vacunación en caso de no haberse recibido con anterioridad. La vacuna deberá administrarse junto con la inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB). En los casos de hijos de madre portadoras del VHB, la administración de la vacuna junto con la IGHB será un 85-98% efectiva para prevenir la transmisión. En caso de administrar la vacuna de manera aislada, la efectividad será del 70-95%. La IGHB al nacimiento no interfiere con la administración de las vacunas administradas a los 2 meses de edad. En los contactos domésticos de portadores del virus o pacientes con hepatitis aguda B, debe realizarse vacunación. Igualmente en los hijos menores de 12 meses de madres con hepatitis aguda B, en el caso de no estar vacunados correctamente, debe administrarse IGHB debido al riesgo de contagio.

## CONTRAINDICACIONES

Reacción alérgica a una dosis previa de vacuna de hepatitis B o a alguno de los componentes de la vacuna.

No existe contraindicación en:

- Embarazadas.
- Enfermedades leves como infecciones de vías respiratorias altas.
- Personas con inmunodeficiencia.

### **PRECAUCIONES DE EMPLEO**

- Enfermedad febril aguda grave.
- Enfermedad aguda moderada o severa: deberá retrasarse la vacunación. hasta que mejore la enfermedad.
- En casos de recién nacidos con peso menor de 2.000 g hijos de madres AgHBs negativo, deberá posponerse la vacunación hasta superar este peso.
- Administración en región glútea o intradérmica.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Por lo general, las reacciones adversas, en caso de presentarse, son leves y presentación transitoria. Las reacciones más frecuentes son las locales en el lugar de la inyección como dolor transitorio, eritema e induración, reportada en el 13-29% en los adultos y 3-9% en niños. Entre los efectos secundarios sistémicos pueden figurar fiebre, cansancio, malestar, cefalea y síntomas de tipo gripal, descritos en el 11-17% de adultos y 0-20% en niños. Otros efectos poco frecuentes son: vértigo, parestesias, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alteración de pruebas de función hepática, artralgias, prurito y urticaria.

Según todos los estudios epidemiológicos actuales realizados por diversos organismos, incluyendo la OMS, no hay asociación entre la vacunación frente a la hepatitis B y el desarrollo de esclerosis múltiple.

### **CONSERVACIÓN**

No congelar (desechar si ha sido congelada). Conservar entre 2 y 8 °C. A esta temperatura, se mantiene estable durante 3 años.

### **PRESENTACIONES COMERCIALES**

Existen 2 vacunas comercializadas en nuestro país: HBV Axpro



(Aventis- Pasteur-MSD) y Engerix B (GlaxoSmithKline), ambas con presentaciones tanto para niños como para adultos (ver tabla 6). Aunque el contenido de antígeno difiere, las vacunas de ambos laboratorios son intercambiables. Igualmente, existe una presentación con dosis mayores de antígeno para pacientes adultos en hemodiálisis. Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento ha autorizado una nueva especialidad (Fendrix, GlaxoSmithKline) indicada también para pacientes en hemodiálisis.

Existen presentaciones de vacunas combinadas que incluyen el antígeno de hepatitis B junto a otras vacunas (ver tabla 7).

**Tabla 6. Presentaciones Comerciales**

Nombre comercial (Laboratorio farmacéutico)	Presentación
Engerix B Pediátrico (GlaxoSmithKline)	Monodosis 10 mcg (0,5 ml) Hasta los 15 años de edad
Engerix B adulto (GlaxoSmithKline)	Monodosis 20 mcg (1 ml) Desde los 16 años de edad
HBV Axpro 5 (Aventis-Pasteur-MSD)	Monodosis 5 mcg (0.5 ml) Hasta los 18 años de edad
HBV Axpro 10 (Aventis-Pasteur-MSD)	Monodosis 10 mcg (1ml) Desde los 19 años de edad

**Tabla 7. vacunas combinadas contra hepatitis B comercializadas en España**

Vacuna	Antígenos incluidos
Tritanrix-HepB (GSK)	DTPc, VHB
Infanrix-HepB (GSK)	DTPa, VHB
Infanrix-Hexa (GSK)	DTPa, VHB, VPI, Hib
Hexavac (Aventis-Pasteur-MSD)	DTPa, VHB, VPI, Hib
Twinrix Pediátrica (GSK)	VHB, VHA
Twinrix Adulto(GSK)	VHB, VHA

## Bibliografía

- Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 39-46.
- Beutels P, Edmunds WJ, Antóñanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R et al. Economic Evaluation of vaccination programmes. A consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 1-7.
- Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10: 751-774.
- CDC. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003. *MMWR* 2003; 52: 868-870.
- Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Programas de vacunación frente a la hepatitis B en adolescentes. Periodo 1996-1997. *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 6: 209-210.
- Giménez Sánchez F, García García F, Bernal Zamora M.C., Ruiz Extremera A, Tomás Gilabert J, Salmerón Escobar FJ. Contagio Intrafamiliar del Virus de la Hepatitis B. *Med Clin* 1991; 97: 170-4.
- Kane M, Banatvala J, Da Villa G. Are booster immunizations hended for lifelong hepatitis B immunity? Consensus statement. *Lancet* 2000; 355: 561-565.
- Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403.
- Lopalco PL, Salleras L, Barbuti S, Germinario C, Bruguera M, Buti M, Dominguez A. Hepatitis A and B in children and adolescents—what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine* 2000; 19:470-474.
- Red Book, 2000.
- Van Damme P, Vorsters A. Hepatitis B control in Europe by universal vaccination programmes: the situation in 2001. *J Med Virol* 2002; 67: 433-439.

## 6.f. Enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b

FRANCESC ASENSI BOTET, H. PELTOLA

### Introducción

Uno de los más grandes éxitos de la Medicina a finales del siglo XX ha sido la introducción de las vacunas conjugadas frente a las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). La incidencia, la morbilidad y la mortalidad de estas infecciones han experimentado un espectacular descenso en aquellos países donde este tipo de vacunas han sido incluidas en los calendarios vacunales. En España esta inclusión tuvo lugar el año 1997. Por otra parte el método de la conjugación de polisacáridos capsulares con proteínas, utilizado por primera vez en la preparación de las vacunas conjugadas frente a infecciones por el Hib, ha abierto un nuevo campo en la fabricación de nuevas vacunas que ya está teniendo importantes éxitos en las vacunas contra infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y por *Neisseria meningitidis*.

### Agente etiológico

*Haemophilus influenzae* es un cocobacilo Gram-negativo, inmóvil, aerobio, que no forma esporas y produce generalmente infecciones del tracto respiratorio. Puede colonizar faringe, conjuntivas y aparato genital.

La cápsula tiene gran significado clínico, ya que constituye un importante factor de virulencia. Se describen hasta seis tipos de antígeno capsular, denominados de la a a la f. La colonización suele ser por cepas no capsuladas, pero en hasta el 5% de personas los aislados poseen cápsula, lo más frecuente del serotipo b. La estructura de población de *H. influenzae* es clonal. Algunas cepas no capsuladas son variantes deficientes de clones capsulados.

### FACTORES DE COLONIZACIÓN

Los factores microbianos incluyen adhesinas de superficie como

fimbrias filamentosas, proteasas y factores inhibitorios de la actividad ciliar de células epiteliales.

## Epidemiología

### MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El único reservorio de Hib es el paciente o portador sano humano. No se conocen reservorios animales. Coloniza la mucosa faríngea y desde allí puede transmitirse persona a persona a través de contacto directo o mediante gotitas de saliva o secreciones faríngeas. Se calcula que, antes de la introducción de la vacuna conjugada, los portadores sanos suponían entre 1 un 5% de la población general, acumulándose especialmente en el grupo de edad entre los 5 y 10 años.

### PERÍODO DE INCUBACIÓN

Una vez colonizada la mucosa faríngea, el Hib permanece en la faringe durante semanas o meses. En la mayoría de los casos el individuo se convierte en portador sano durante ese tiempo y sólo un pequeño porcentaje desarrolla la enfermedad invasiva. Se desconoce el período exacto que transcurre entre la infección y la aparición de los primeros síntomas clínicos en aquellos casos que desarrollan la enfermedad, aunque todos los indicios indican que puede ser muy variable, en general de pocas semanas.

### MEDIDAS DE AISLAMIENTO

Son las habituales de todas las infecciones de transmisión aérea. Las precauciones con las gotitas de saliva y secreciones faríngeas deben extremarse y mantenerse hasta al menos 24 horas después de iniciar el tratamiento antibiótico.

La infección por Hib es de distribución universal y presenta un acúmulo de casos estacional con dos picos anuales que en nuestras latitudes se dan uno en octubre-noviembre y otro en febrero-abril.

### INCIDENCIA MUNDIAL

Antes de la introducción generalizada de la vacuna conjugada anti-

Hib la incidencia de infecciones invasoras por Hib, muy variable de unos países a otros, oscilaba entre 15 y 120 casos por 100.000 niños menores de 5 años. Según estimaciones de la OMS, el número de casos anuales en el mundo se situaba en torno a los 2.200.000, incluyendo las neumonías, con 369.000 casos de meningitis y más de 500.000 muertes. Prácticamente todos los casos correspondían a niños menores de 5 años. En muchos países desarrollados, sobre todo en estados Unidos y Europa septentrional y occidental, era el agente etiológico más frecuente en casos de meningitis bacteriana en niños menores de 5 años. En la tabla 1 figura la incidencia en diversos países en años anteriores a la introducción de la vacuna conjugada.

**Tabla 1. Incidencia de meningitis y de enfermedad invasora por Hib en diversos países**

País	Período	Meningitis <sup>1</sup>	Enfermedad invasora <sup>1</sup>
Francia	1975-1981	15	24
Inglaterra	1985-1988	24	33
Chile	1985-1987	15	22
EE.UU.	1983-1984	57	82
Canadá	1981-1984	26	-
Australia	1974-1984	53	92
Países Escandinavos	1974-1984	26	41
Israel	1984-1988	22	58
Nueva Zelanda	1981-1987	27	41

<sup>1</sup> Casos anuales por cada 100.000 niños menores de 5 años.

## INCIDENCIA EN ESPAÑA

Los datos estadísticos de infecciones invasoras por Hib en España antes de la introducción de la vacuna conjugada son parciales, referidos a centros o áreas concretas, ya que no eran infecciones de declaración obligatoria. Se han publicado diversos estudios que señalan una incidencia anual entre 9,6 y 33 casos por 100.000 niños menores de 5 años. En la tabla 2 figuran los resultados de algunos de estos estudios.

**Tabla 2. Incidencia de la enfermedad invasora y de la meningitis por Hib en España**

Fuente (período)	Área	Enfermedad	Incidencia <sup>1</sup>
AEP (1988-1992)	España	Meningitis	7,5
Otero (1973-1992)	Valencia	Meningitis Enfermedad invasora	24 33
Soult (1973-1993)	Sevilla	Meningitis	13
Calbo (1994)	Málaga	Enfermedad invasora	13,7
Comité de Vacunas (1993)	País Vasco	Meningitis Enfermedad invasora	19 29
Comité de Vacunas (1994)	País Vasco	Meningitis Enfermedad invasora	17 23
Consejería de Sanidad (1994)	Catalunya	Enfermedad invasora	9,6
Consejería de Sanidad (1994)	Madrid	Enfermedad invasora	20
Consejería de Salud (1993-1994)	Andalucía	Enfermedad invasora Meningitis	12,9 7,6
Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad (1993-1994)	11 CC.AA.	Enfermedad invasora Meningitis	12,26 8,37

<sup>1</sup> Casos anuales por cada 100.000 niños menores de 5 años.

## Cuadro clínico

La gravedad del proceso causado depende de las características inmunológicas de cada individuo, dando lugar a múltiples procesos de gravedad variable, desde portadores asintomáticos a infecciones localizadas o, en casos de diseminaciones hematógenas, a bacteriemias graves.

## Vacunas frente a Hib

Las vacunas anti-Hib actualmente utilizadas son las conjugadas del polisacárido capsular purificado poilirribosil-ribitol-fosfato (PRP) con una fracción proteica diferente según cada casa fabricante. Estas vacunas han desplazado por completo a las primeras vacunas preparadas exclusivamente a base de dicho polisacárido capsular que, al actuar de forma timo-independiente, no resultaban eficaces en menores de 2 años

de edad, no conferirían memoria inmunológica y no conseguían una disminución del número de portadores sanos.

## COMPOSICIÓN

Actualmente se disponen en España de tres tipos de vacuna conjugada frente al Hib cuyas características principales se resumen en la tabla 3. Esta vacuna se incluye también en varios preparados de vacunas combinadas que se muestra en la tabla 4.

**Tabla 3. Pautas de vacunación anti-Hib según edad y tipos de vacunas existentes en España**

Nombre comercial	Edad de inicio de la vacunación	Número de dosis/intervalo	Dosis 'de refuerzo'
HibTITER	3-6 meses	3 dosis / 6-8 semanas	15-18 meses
	7-11 meses	3 dosis / 4-8 semanas	Ninguna
	12-14 meses	2 dosis / 4-8 semanas	Ninguna
	15-60 meses	1 dosis	Ninguna
Act-HIB /Hiberix	2-5 meses	3 dosis / 4-8 semanas	15-18 meses
	6-12 meses	2 dosis / 4-8 semanas	15-18 meses
	12-60 meses	1 dosis	Ninguna

**Tabla 4. Vacunas conjugadas anti-Hib disponibles en España**

Nombre comercial Fabricante	Tipo de vacuna	Composición	Presentación Administración	Conservación
Hib-TITER (PRP-CRM <sup>1.97</sup> ) <sup>1</sup> Wyeth	Conjugada con mutante no tóxica de toxina diftérica	PRP 10 µg Proteína CRM <sup>1.97</sup> 25 µg ClNa 4,5 mg Agua c.s.p. 0,5 ml	Líquida Dosis 0,5 ml Vía intramuscular	+2 °C / +8 °C No congelar
Act-HIB (PRP-T) Sanofi Pasteur MSD	Conjugada con toxoide tetánico	PRP 10 µg Toxoide tetánico 24 µg Sacarosa 42,5 mg Trometamol 0,6 mg ClNa 2 mg Agua c.s.p. 0,5 ml	Polvo liofilizado Dosis 0,5 ml Vía intramuscular	+2 °C / +8 °C No congelar
Hiberix (PRP-T) <sup>2</sup> GlaxoSmithKline	Conjugada con toxoide tetánico	PRP 10 µg Toxoide tetánico 30 µg Lactosa 10 mg ClNa 4,5 mg Agua c.s.p. 0,5 ml	Polvo liofilizado Dosis 0,5 ml Vía intramuscular	+2 °C / +8 °C No congelar

<sup>1</sup> Puede mezclarse este líquido con la vacuna DTPe (Anatoxal DiTePer) de los Laboratorios Berna para formar 1 ml e inyectar ambas vacunas juntas.

<sup>2</sup> Puede reconstituirse este liofilizado con la vacuna líquida DTPe-HB (Tritanrix-HB) de los Laboratorios GlaxoSmithKline para formar 0,5 ml e inyectar ambas vacunas juntas.

## INDICACIONES

La vacuna conjugada anti-Hib está indicada en todos los niños sanos de edades comprendidas entre los dos meses y los cinco años. También está indicada en niños mayores de cinco años inmunodeprimidos, como por ejemplo esplenectomizados o con asplenia congénita anatómica o funcional, pacientes con anemia de células falciformes, trasplantados, sometidos a quimioterapia antineoplásica o a tratamientos prolongados con glucocorticoides a dosis altas por vía sistémica, niños infectados por el HIV tanto sintomáticos como asintomáticos, etc.

## INMUNIZACIÓN

Todos los estudios demuestran los altos niveles de anticuerpos séricos registrados tras la administración de estas vacunas. Se ha demostrado que en el 90% de los niños sanos que han recibido la vacuna polisacárida los niveles de anticuerpos anti-PRP son superiores a 0,15 µg/ml, concentración que se considera la mínima de protección inmediata.

No se conocen todavía con exactitud los niveles de anticuerpos protectores tras la administración de la vacuna conjugada. En todo caso, después de tres dosis administradas en niños sanos de más de dos meses de edad se obtienen niveles superiores a 0,15 µg en el 95% de los casos, y en el 90% los niveles son superiores a 1 µg/ml, que es la concentración mínima que se supone protectora a largo plazo.

En pacientes inmunodeprimidos (esplenectomizados, enfermos oncológicos, afectos de anemia de células falciformes, etc.) la respuesta también es buena, sin embargo los resultados en niños infectados con el HIV la respuesta es variable dependiendo del estadio de la infección y del grado de inmunodepresión.

## EFICACIA

La eficacia clínica es cercana al 100%. Datos correspondientes a Cataluña indican que en el período 1992-1999 se registró una media de 18,8 casos anuales de infecciones invasoras por cada 100.000 niños menores de 5 años y 28,5 casos anuales por 100.000 personas de todas las edades; en el año 2000 estas cifras fueron respectivamente de 2 y 3. No se ha confirmado el temor inicial de que otros serotipos de *H.*



*influenzae* distintos del b ocuparan el 'nicho biológico' de éste dando lugar a infecciones invasoras causadas por estos serotipos.

El uso generalizado de estas vacunas conjugadas produce también una importante disminución del número de portadores sanos del Hib. Por esta razón los beneficios de la vacuna no son sólo individuales, sino también colectivos o de grupo al evitar posibles fuentes de contagio.

## **PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

En la mayoría de calendarios vacunales se incluyen cuatro dosis de vacuna conjugada anti-Hib, las tres primeras con dos meses de diferencia y la cuarta, de refuerzo, unos meses después de la tercera (entre 4 y 14). Las pautas de vacunación recomendadas por los fabricantes de las vacunas disponibles en España se resumen en la tabla 3.

En la mayoría de Comunidades Autónomas españolas se vacuna a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad, independientemente del tipo de vacuna utilizada. La vía de administración es intramuscular, en la región anterolateral del muslo en menores de dos años y en la región deltoidea en mayores de esta edad.

## **FRACASOS VACUNALES**

Ninguna vacuna, y en consecuencia tampoco las anti-Hib, proporciona protección en el 100% de los vacunados. En este caso llama la atención el aumento de la incidencia de infección invasora por Hib recientemente observado entre niños vacunados, particularmente en el Reino Unido. Como en el resto de países, en el reino Unido la inclusión de la vacuna anti-Hib conjugada en 1992 fue seguida de una espectacular disminución de casos (la incidencia pasó de 22,9 casos por 100.000 niños menores de 5 años en 1990 a 0,65 en 1998). Sin embargo, a partir de 1999 se presentó un aumento de la incidencia ligero pero persistente, llegando ésta a los 4,6 casos a finales del 2003. Para intentar explicar dicho aumento, se ha propuesto las siguientes razones:

- Calendario vacunal excesivamente acelerado, con un intervalo insuficiente de tiempo entre dosis (2, 3, 4 meses).
- Ausencia de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.
- Administración de la vacuna anti-Hib en combinación con otras vacunas.

Ante estos hechos, las autoridades sanitarias del Reino Unido han decidido poner en marcha una campaña de vacunación de refuerzo para todos los niños menores de cuatro años.

En los países en que, como en España, el calendario vacunal es más espaciado (2, 4 y 6 meses) y se administra una dosis de refuerzo en el segundo año de vida no se ha observado este aumento de la incidencia entre los niños correctamente vacunados.

## **SEGURIDAD**

Tanto las reacciones locales en el punto de la inyección (dolor, eritema, induración) como las generales (fiebre, irritabilidad, llanto inusual, somnolencia) son raras y de escasa intensidad. Se calcula que pueden presentarse en el 10% de los vacunados con la primera dosis y son todavía menos frecuentes en dosis posteriores. En más del 90% de los casos desaparecen espontáneamente al cabo de 24 horas. No se han descrito reacciones adversas graves.

## **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

No hay contraindicaciones específicas aplicables a la vacuna conjugada anti-Hib, siendo válidas las contraindicaciones generales todas las vacunas (enfermedad febril aguda, hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna o reacciones graves locales o generales tras la administración de dosis anteriores).

## **CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO**

Las condiciones a este respecto no difieren de las generales para la mayoría de vacunas. Conviene insistir en la necesidad de mantener la cadena de frío entre +2 °C y +8 °C, evitando en todo caso la congelación.

## **PRESENTACIONES COMERCIALES**

Las formulaciones monovalentes comercializadas en nuestro país se muestran en la tabla 4. Esta vacuna aparece también incluida en diversas formulaciones combinadas (tabla 5).

**Tabla 5. Vacunas combinadas conteniendo la anti-Hib conjugada disponibles en España**

Nombre comercial (Fabricante)	Composición	Presentación Administración	Conservación
<b>Tetract-HIB (Sanofi Pasteur MSD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxoide diftérico adsorbido <math>\geq 30</math> UI</li> <li>- Toxoide tetánico adsorbido <math>\geq 60</math> UI</li> <li>- <i>B. pertusis</i> inactivado adsorbido <math>\geq 4</math> UI</li> <li>- PRP-T 10 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- <math>\text{AlOH}_3 \leq 0,625</math> mg</li> <li>- Trometamol <math>\leq 0,6</math> mg</li> <li>- Sacarosa 42,5 mg</li> <li>- Tiomersal <math>\leq 0,005</math> mg</li> <li>- Agua c.s.p. = 5 ml</li> </ul>	<p>Jeringa precargada con DTPe líquida</p> <p>Hib liofilizado</p> <p>0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p>	+2 °C / +8 °C No congelar
<b>Infanrix-Hib (GlaxoSmithKline)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxoide diftérico adsorbido <math>\geq 30</math> UI</li> <li>- Toxoide tetánico adsorbido <math>\geq 40</math> UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- Pertactina 8 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- PRP-T 10 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- <math>\text{AlOH}_3</math> 0,5 mg</li> <li>- 2-fenoxietanol 2,5 mg</li> <li>- ClNa, formaldehído, polisorbato</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<p>Jeringa precargada con DTPa líquida</p> <p>Hib liofilizado</p> <p>0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p>	+2 °C / +8 °C No congelar
<b>Infanrix-IPV+Hib (GlaxoSmithKline)</b>	<p>Como Infanrix-Hib más:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas</li> <li>Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas</li> <li>Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> </ul> </li> <li>- Estreptomina &lt;1 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- Neomicina &lt;100 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- Polimixina</li> <li>- Lactosa 10 mg</li> <li>- ClNa 4,5 ml</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<p>Jeringa precargada con DTPa-VPI líquida</p> <p>Hib liofilizado</p> <p>0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p>	+2 °C / +8 °C No congelar
<b>Pentavac (Sanofi Pasteur MSD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas</li> <li>Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas</li> <li>Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> </ul> </li> <li>- Toxoide diftérico <math>\geq 30</math> UI</li> <li>- Toxoide tetánico &gt; 40 UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- PRP-T 10 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- <math>\text{AlOH}_3</math>, formaldehído, 2-fenoxietanol trometamol, sacarosa, medio 199</li> <li>- Agua c.s.p. 0,4 ml</li> </ul>	<p>Jeringa precargada con DTPa-VPI líquida</p> <p>Hib liofilizado</p> <p>0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p>	+2 °C / +8 °C no congelar

Tabla 5. (cont.)

Nombre comercial (Fabricante)	Composición	Presentación Administración	Conservación
<b>Hexavac</b> (Sanofi Pasteur MSD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados 1, 2 y 3 como en Pentavac</li> <li>- Toxoide diftérico <math>\geq 20</math> UI</li> <li>- Toxoide tetánico <math>&gt; 40</math> UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- HbsAg 5 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- PRP-T 12 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- <math>\text{AlOH}_3</math> 0,3 mg</li> <li>- Trometamol, sacarosa, medio 199</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<p>Solución líquida en jeringa precargada</p> <p>0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p>	<p>+2 °C / +8 °C</p> <p>No congelar</p>
<b>Infanrix Hexa</b> (GlaxoSmithKline)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados: Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> <li>- Estreptomicina <math>&lt; 1</math> <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- Neomicina <math>&lt; 100</math> <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- Polimixina</li> <li>- Toxoide diftérico <math>&gt; 30</math> UI</li> <li>- Toxoide tetánico <math>&gt; 40</math> UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 ?g</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 ?g</li> <li>- Pertactina 8 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- HbsAg 10 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- PRP-T 10 <math>\mu\text{g}</math></li> <li>- <math>\text{AlOH}_3</math>, medio 199, 2-fenoxietanol, ClNa, lactosa</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<p>Jeringa precargada con DTPa-VPI-HepB líquida.</p> <p>Hib liofilizado</p> <p>0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p>	<p>+2° C / +8 °C</p> <p>No congelar</p>

## Bibliografía

- Academia Americana de Pediatría: “Infecciones por *Haemophilus influenzae*”. En: Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría, traducción al español de la 24ª edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 1997, 275-286.
- Booy R, Taylor SA, Dobson SRM et al. “Immunogenicity and Safety of PRP-T conjugate vaccine given according to the British Accelerated Immunisation Schedule”. *Arch Dis Child* 1992; 67: 475-478.
- Campos Marqués J, Aracil García B. “¿Regreso de la infección por *Haemophilus influenzae* b?” *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 425-428.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría: “Vacunación contra el *Haemophilus influenzae* tipo b”. En: Manual de Vacunas en pediatría. Edición 2001, 196-211.
- Domínguez A. “Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* b en Cataluña: impacto de la vacunación”. En: Campins Martí M y Moraga Llop FA: Vacunas 2001. Prous Science, Barcelona 2001, 89-92.
- Domínguez A, Prats G: “Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b”. En: Salleras Sanmartí L (director): Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones, Masson, S.A., Barcelona 1998, 311-336.
- Heath PT, McVeron J. “The UK Hib vaccine experience”. *Arch Dis Child* 2002; 86: 396-399.
- Heath PT, Ramsay ME. “*Haemophilus influenzae* type b vaccine - booster campaign”. *BMJ* 2003; 361: 1158-1159.
- Hviid A, Melbye M. “Impact of routine vaccination with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine”. *Vaccine* 2004; 22: 378-382.
- McVeron J, Andrews N, Slack MP, Ramsay ME. “Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis”. *Lancet* 2003; 362: 330-331.
- Otero Reigada MC. “Importancia del *Haemophilus influenzae* en Patología Pediátrica”. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, 1993.

Peltola H. "Worldwide *Haemophilus influenzae* Type b Disease at the Beginning of the 21<sup>st</sup> 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.

Ward JW, Lieberman JM, Cochi, SL: "*Haemophilus influenzae* vaccine". En: Plotkin SA, Mortimer EA (directores): Vaccines, 2<sup>nd</sup> Edition. W.B.Saunders Co., Philadelphia 1994, 337-386.

## 6.g. Meningococo

MARÍA GARCÉS SÁNCHEZ  
JULIO VÁZQUEZ

### Introducción

*Neisseria meningitidis* es un microorganismo responsable de diferentes procesos infecciosos con altas tasas de morbi-mortalidad, que constituyen una fuente de gran ansiedad tanto entre el personal sanitario como en la población general. Esto es debido no sólo a su elevada gravedad sino, muy especialmente, a su aparición en forma de brotes y ondas epidémicas, lo que ha ocasionado una considerable fama acerca de la facilidad en la dispersión de la enfermedad.

Si bien los valores de incidencia más altos se observan en países en vías de desarrollo, especialmente en África, en países desarrollados, incluyendo España, se alcanzan cifras importantes que consiguen que este tipo de infección permanezca en un primer plano de interés.

### Agente etiológico

El meningococo, responsable de los diferentes procesos globalmente definidos como enfermedad meningocócica, está filogenéticamente ubicado en el género *Neisseria*. Es un diplococo Gram-negativo, que tiene al ser humano como único reservorio conocido. Su hábitat natural lo constituye la mucosa de nasofaringe, desde donde, sólo ocasionalmente, se disemina, generalmente por vía hematógena, para producir las distintas formas de enfermedad invasiva.

El microorganismo se caracteriza por tener una cápsula externa de polisacárido que, además de constituir el principal determinante de virulencia, determina el serogrupo. Aunque se han descrito al menos 12 serogrupos (A, B, C, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z), clásicamente sólo tres de ellos, el A, B y C han sido responsables de casi la totalidad de los casos de enfermedad invasiva, estando el resto presente en nasofaringe de portadores asintomáticos. Sin embargo, en los últimos años asistimos a un

importante aumento en la incidencia de al menos dos serogrupos, el Y y el W135, que en algunas zonas geográficas han llegado a tener una fuerte implantación.

La presencia de uno u otro serogrupo generalmente determina unas especiales características, que básicamente podrían definirse como:

- Serogrupo A: es responsable de epidemias con elevada morbilidad y mortalidad, especialmente en el llamado “cinturón africano de la meningitis” Su presencia en el Este europeo es igualmente elevada.
- Serogrupo B: es responsable de los niveles de endemia alcanzados en la mayoría de los países occidentales, produciendo ondas epidémicas de duración variable.
- Serogrupo C: está fundamentalmente implicado en brotes epidémicos y ondas de corta duración, si bien recientemente hemos asistido a la aparición de importantes ondas epidémicas en países europeos producidas por este serogrupo.
- Serogrupo Y: de importancia creciente, su comportamiento epidémico es similar al del serogrupo C, aunque generalmente se asocia con edades superiores

A este tipo de clasificación antigénica hay que añadir la caracterización mediante serotipos y serosubtipos. Los serotipos vienen determinados por epítomos variables de las proteínas de clase 2 ó de clase 3 (mutuamente excluyentes), mientras que los serosubtipos son definidos por regiones variables (generalmente 2) de la proteína de clase 1. Así, cada aislado se define por ejemplo como C:2a: P1.5,2, donde C sería el serogrupo, 2a el serotipo y P1.5,2 el serosubtipo. Esta clasificación es de gran importancia para determinar la circulación de diferentes aislados con distintos niveles de virulencia, así como para definir formulaciones vacunales basadas en proteínas de membrana externa como se expone más adelante.

Además de los métodos de clasificación serológica mencionados, las cepas de meningococo pueden ser clasificadas con gran precisión en grupos o tipos clonales con ayuda de técnicas moleculares como MLST y otras. Algunas de estas líneas clonales han sido definidas como hipervirulentas, por lo que su determinación es de gran importancia. La distribución geográfica de las diferentes líneas clonales no es homogénea



ni estable, lo que sin duda está provocado por la rápida dispersión de las distintas cepas mediante transmisión a través de portadores nasofaríngeos.

## Epidemiología

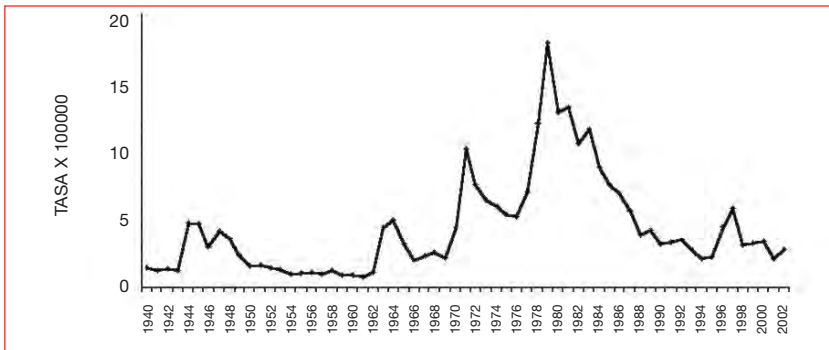
### INCIDENCIA

Las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica son muy diferentes según los países analizados. Así, en el llamado “cinturón africano de la meningitis” se alcanzan tasas de ataque de hasta 500 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que en Estados Unidos tan sólo se alcanza una tasa entorno a  $1 \times 10^5$ .

En nuestro entorno europeo, las tasas oscilan entre 0,3 y 7,8 por cada 100.000 habitantes, aunque muy probablemente algunas diferencias se explican por diferencias en la sensibilidad de los sistemas de vigilancia utilizados.

En España, durante los últimos 50 años, hemos sufrido 5 ondas epidémicas según los datos extraídos del Sistema EDO (figura 1). La última tuvo lugar entre los años 1996 y 1997, y se caracterizó por estar provocada por cepas del serogrupo C. La tasa de incidencia global de enfermedad meningocócica en los últimos tres años se sitúa en torno a 2,5 casos por cada 100.000 habitantes, siendo 0,4 y 1,2 las observadas para los serogrupos C y B respectivamente. No obstante, tal y como puede verse en la Figura 1, estas cifras no son estables y la forma de presenta-

**Figura 1. Tasa de Incidencia de Enfermedad Meningocócica en España (1985-2003)**



ción ha sido hasta ahora con ondas epidémicas y periodos interepidémicos de duración variable, por lo que se hace necesario mantener una estrecha vigilancia de la enfermedad.

El Laboratorio Nacional de Referencia ha detectado frecuentes sustituciones clonales en las cepas que producen casos en España, siendo probablemente estos cambios los responsables de ondas y brotes, por lo que la caracterización molecular de los aislados se hace igualmente necesaria.

## MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La trasmisión del meningococo se produce de persona a persona, mediante contacto directo con secreciones faríngeas. *Neisseria meningitidis* forma parte de la flora habitual de la nasofaringe en individuos sanos, siendo su presencia frecuente en niños mayores de 5 años, así como en edades adultas. Sin embargo, en niños menores de 5 años, la presencia de portadores nasofaríngeos asintomáticos es muy escasa. La frecuencia de portadores asintomáticos no parece ser estacional, aunque sí se ha asociado a algunos factores de riesgo tales como fumar, hacinamiento etc. Estudios realizados en España indican que la frecuencia de portadores asintomáticos podría situarse en torno a un 10% en población general, si bien este porcentaje varía extraordinariamente con la edad.

No se conoce con exactitud el periodo de transmisión, aunque probablemente se prolongue mientras dure el estado de portador. Este tiene un tiempo de duración extremadamente variable, estimándose que podría variar entre unos pocos días y varios meses.

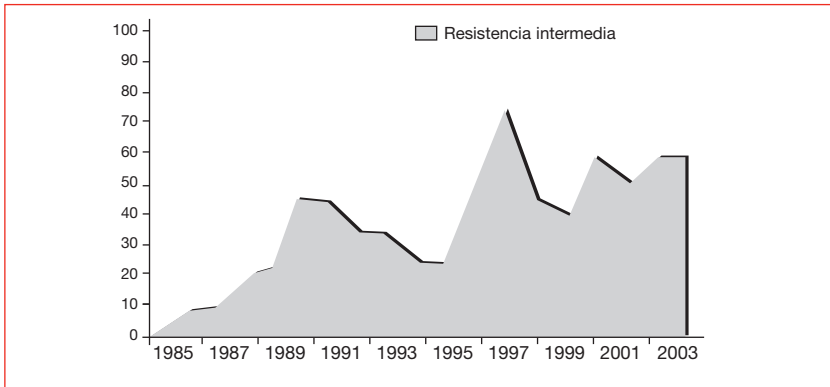
## RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

En el caso de *Neisseria meningitidis* debe diferenciarse entre antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la enfermedad invasiva y aquellos otros empleados en la quimioprofilaxis aplicada en todos aquellos considerados como contactos próximos de un caso índice. Se ha comprobado que el riesgo de que aparezca un segundo caso de enfermedad meningocócica aumenta significativamente en el entorno próximo del enfermo que constituye el caso índice o primario, por lo que la pauta de actuación ante un caso incluye la administración a los contac-

tos próximos de un antimicrobiano que erradique el microorganismo de nasofaringe. Hace tiempo se utilizaba con este fin la sulfonamida, pero la elevada resistencia que la bacteria ha desarrollado desaconseja por completo su empleo. La rifampicina ha venido a sustituir a la sulfonamida en la quimioprofilaxis en casos de enfermedad meningocócica. Si bien se han descrito casos de resistencia a este antibiótico, y ocasionalmente esta resistencia podría aparecer en el curso de intervenciones amplias en el caso de brotes en colectivos cerrados, no parece que estas cepas resistentes se diseminen con facilidad. Se ha propuesto el empleo de ciprofloxacino u otras quinolonas, que parecen eficaces en la erradicación de meningococo de la nasofaringe, y no se han descrito cepas con resistencia a las mismas.

En cuanto a los antibióticos utilizados en el tratamiento de la enfermedad, el microorganismo era homogéneamente susceptible a la penicilina hasta mediados de la década de los años 80. Sin embargo, en 1985 se aisló en España una cepa con resistencia intermedia a este antibiótico (Concentración Mínima Inhibitoria de 0,12 mg/l) en un enfermo con meningitis. Desde entonces, cepas con CMIs entre 0,12 y 1 mg/l han sido aisladas con una frecuencia cada vez más alta en un buen número de países. En España este tipo de aislamientos supone un 54% del total de las recibidas actualmente en el Laboratorio de Referencia de Meningococos del Instituto de Salud Carlos III (figura 2). La significación clínica de este tipo intermedio de resistencia aún es fruto de controversia, aunque un aumento en los niveles de resistencia podría igualmente

**Figura 2. Frecuencia de cepas Pen<sup>I</sup> en España (1985-2003)**



llevar aparejada una disminución en los niveles de susceptibilidad del meningococo frente a cefalosporinas, utilizadas generalmente en el tratamiento de la enfermedad invasiva.

## Clínica

El meningococo produce fundamentalmente formas sistémicas invasivas, aunque ocasionalmente ha sido también asociado a formas localizadas de infección tales como faringitis, conjuntivitis, neumonía, etc.

La forma más frecuente de infección grave es la meningitis, junto con la sepsis meningocócica o meningococemia. Ambos procesos pueden aparecer bien de forma individual o asociada.

La sepsis comienza con un súbito aumento de la temperatura, cefalea, postración y, muy frecuentemente, con un exantema petequial, apareciendo en los casos fulminantes una púrpura extensa debida a coagulación intravascular, con afectación de muchos órganos, pudiendo sobrevenir un estado de shock y muerte en cuestión de unas pocas horas.

Con frecuencia, la aparición de meningitis sigue al proceso de diseminación hematógena, siendo las manifestaciones clínicas indistinguibles de meningitis causadas por otros microorganismos. Procesos tales como artritis, miocarditis y pericarditis han sido descritos como complicaciones de procesos invasivos por *N. meningitidis*.

## Diagnóstico

El método clásico de diagnóstico etiológico ha sido el aislamiento del microorganismo en muestras habitualmente estériles, aunque la visualización de diplococos Gram-negativos en LCR y/o frotis petequiales, así como la detección de antígeno en LCR, suero u orina, son de gran ayuda en el diagnóstico de laboratorio. La rápida instauración de tratamiento antibiótico podría mejorar el pronóstico, pero tiene como efecto una importante reducción de la eficacia del aislamiento en medios de cultivo. La utilización de la técnica conocida como Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR para amplificación del ADN de meningococo permite realizar el diagnóstico en ausencia de microorganismo viable, pudiendo adicionalmente determinar el serogrupo y serosubtipo de la cepa.

## Vacunas frente a *Neisseria meningitidis*

En la actualidad hay dos tipos diferentes de vacuna antimeningocócica autorizadas en España, las de polisacárido capsular purificado y las de polisacárido capsular conjugado con proteínas.

### ■ VACUNAS MENINGOCÓCICAS POLISACÁRIDAS: BIVALENTE (A+C) Y TETRAVALENTE (A+C+Y+W135)

#### INMUNOGENICIDAD

Hay diferentes niveles de inmunogenicidad según el serogrupo de que se trate. El polisacárido específico de serogrupo A parece conferir una respuesta inmune probablemente con algún nivel de protección a partir de los 3 meses de edad, aunque la respuesta es de muy corta duración. Por lo tanto, y en casos de necesidad se administra en dos dosis, ya que la segunda, aplicada 3 meses después de la primera, produce una respuesta anamnésica cuya intensidad es edad dependiente, pero que es significativa en niños menores de 24 meses.

El polisacárido C tiene un comportamiento claramente diferente: no confiere prácticamente ninguna respuesta en niños menores de 18-24 meses de edad y la utilización de una segunda dosis no produce generalmente un aumento en las concentraciones de anticuerpos superiores a las obtenidas tras primovacunación. Adicionalmente, tras la aplicación de vacuna de polisacárido C, se ha descrito en ocasiones un fenómeno de hiporrespuesta o tolerancia inmune de forma que una segunda dosis de vacuna consigue concentraciones inferiores a las obtenidas tras una primera dosis.

La inmunogenicidad de los serogrupos W135 e Y está peor estudiada, aunque se sabe que su aplicación tiene como respuesta una importante subida del título de anticuerpos bactericidas en suero, lo que confiere protección. Aunque este tipo de vacunas no produce un efecto protector a nivel de mucosas, y por lo tanto no tienen efecto en la cadena de transmisión, su utilización masiva en la población podría tener algún efecto en la reducción de la tasa de portadores en adolescentes y adultos y conseguir, por lo tanto, un cierto efecto de inmunidad de grupo.

## EFICACIA

La eficacia de este tipo de vacunas de polisacáridos purificado frente al serogrupo C es muy variable en función de la edad de aplicación. Así, algunos estudios realizados en diferentes Comunidades Autónomas españolas tras la campaña de 1996-1997 muestran unos datos de eficacia en la población diana (18 meses-19 años de edad) entorno al 80%, situándose en un 50% en menores de 4 y en un 90% en mayores de 9 años transcurridas tres temporadas después de la vacunación, lo que entra dentro de los límites de confianza obtenidos en una campaña similar realizada en Canadá en los primeros meses de 1993.

En el caso del serogrupo A, se estima que la eficacia no es menor del 90% durante el primer año tras su aplicación, desapareciendo la protección durante el segundo año en niños menores de tres. El peso molecular del polisacárido A purificado empleado en la vacuna parece ser determinante para obtener una buena respuesta.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas son poco frecuentes, siendo generalmente leves y transitorias. La más frecuentemente consiste en dolor e induración de 1-2 días de duración, aunque puede presentarse fiebre entre el 1- 2% de los sujetos vacunados. Al igual que con otras vacunas, y de forma excepcional, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad. Si bien no se ha establecido su seguridad en gestantes y mujeres en periodo de lactancia, estas vacunas pueden ser administradas en estos casos cuando exista un riesgo epidémico importante.

## INDICACIONES

Las características ya mencionadas de la respuesta inmune conferida por este tipo de vacunas hacen que su utilización sistemática no esté recomendada.

Las indicaciones son diferentes según se trate de vacuna bivalente A+C o de la tetravalente A+C+Y+W135.

La vacuna A+C polisacáridica, fundamentalmente en lo que se refiere a la respuesta frente a polisacárido C, sólo está indicada en niños a partir de los 18 meses de edad y en adultos. Debe recordarse que en el

caso del polisacárido A puede obtenerse respuesta inmune a partir de los 3 meses de edad, aunque la protección conferida sea de corta duración. Sus principales indicaciones son:

- Inmunización de los contactos íntimos de un caso de enfermedad meningocócica por serogrupo A. Puede igualmente utilizarse en contactos con casos por serogrupo C, aunque la respuesta conferida, especialmente en niños menores de 4 años, no siempre alcanza niveles protectores, por lo que en estos casos es preferible la utilización de vacunas conjugadas.
- Vacunación en caso de epidemia por alguno de los serogrupos contenidos en la vacuna.

La vacuna tetravalente A+C+Y+W135 está indicada en niños a partir de 24 meses de edad y en adultos, en alguno de los siguientes supuestos:

- Pacientes con inmunodeficiencias de elevado riesgo, fundamentalmente en personas con deficiencia de con déficit de properdina o fracciones terminales del complemento (C5-C9), así como aquéllas con asplenia funcional o anatómica. Igualmente está indicada en pacientes con enfermedad de Hodgkin u otros procesos neoplásicos hematológicos.
- Vacunación en caso de epidemia por alguno de los serogrupos contenidos en la vacuna.
- Personal de laboratorio que trabaje con meningococo en condiciones en las que puedan generarse aerosoles.
- Viajeros y/o residentes en países o áreas con enfermedad epidémica o hiperendémica reconocida. En este caso se encuentran los países del llamado cinturón africano de la meningitis, que incluye Benin, Camerún, Chad, Costa de Marfil, este de Etiopía, Gambia, Guinea, Kenia, Liberia, Mali, Níger, Nigeria, República Centroafricana, el sur de Senegal, Sierra Leona (en su parte Norte), Sudan, Togo, Uganda, a los que hay que añadir Burundi, Tanzania y Zambia, en los que cada vez más frecuentemente aparecen brotes epidémicos que suponen una posible extensión del área geográfica del “cinturón”.
- Peregrinos a La Meca, en Arabia Saudí. En este caso las autoridades sanitarias requerirán al viajero una certificación de la vacunación a su llegada al país.

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La vacuna debe reconstituirse exclusivamente con el solvente suministrado, aplicándose generalmente en una sola dosis de 0,5 ml por vía subcutánea o intramuscular. No obstante, en caso de inmunización frente a aislados de serogrupo A de niños de entre 3 a 24 meses de edad, debe recordarse que la pauta de vacunación será entonces de dos dosis con un intervalo de tres meses entre ambas. Si el riesgo de infección por serogrupo A persiste, se administrará una dosis de refuerzo un año después de recibir la primera.

Aunque no ha sido determinado con precisión, se recomienda que en niños menores de 4 años se proceda a administrar una dosis de refuerzo transcurridos entre 1 y 3 años de la primovacuna si la indicación persiste. En niños mayores de 4 años y adultos, se considerará la utilización de una dosis de refuerzo tras un periodo que oscila entre 3-5 años. En todos los casos, la duración de la respuesta es edad dependiente, por lo que el periodo a considerar será directamente proporcional a la edad a la que se reciba la primovacuna.

## CONTRAINDICACIONES

Son las generales de las vacunas inactivadas, no existiendo contraindicaciones específicas para estas vacunas.

### *Condiciones de conservación y periodo de validez*

Estas vacunas no deben en ningún caso congelarse, y deben ser conservadas entre 2 y 8 °C. Su periodo de validez es de tres años. La vacuna debe ser administrada inmediatamente después de reconstituirse con el disolvente.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

En España se encuentran licenciadas dos especialidades farmacéuticas de una vacuna bivalente de polisacáridos capsulares frente a los serogrupos A y C. Igualmente, y disponibles como medicamento extranjero, existen dos vacunas tetravalentes de polisacáridos A, C, Y y W135 (tabla 1).



**Tabla 1. Vacunas antimeningocócicas de polisacáridos purificados disponibles en España**

Nombre Comercial (Laboratorio)	Polisacáridos Incluidos	Presentación	Composición	
			Liofilizado	Solvente
Mencevax AC (GlaxoSmithKline)	A+C	Vial de liofilizado + disolvente 0.5 ml Monodosis	50 mg de cada polisacárido liofilizado y lactosa como excipiente	Cloruro sódico, fosfato disódico, fosfato monosódico y agua
Vacuna Antimeningocócica A+C (Sanofi Pasteur MSD)	A+C	Vial de liofilizado + jeringa precargada 0.5 ml Monodosis	50 mg de cada polisacárido liofilizado y lactosa como excipiente	Cloruro sódico, fosfato disódico, fosfato monosódico y agua

Las dos vacunas tetravalentes A, C, Y, W (Mencevax ACYW de laboratorios GSK y Menomune ACYW de Aventis Pasteur Msd) están disponibles como medicamentos extranjeros. Ambas constan de una ampolla de liofilizado con 50 mg de cada uno de los 4 polisacáridos y lactosa como excipiente más una jeringa precargada con 0,5 ml de solvente.

## ■ VACUNA MENINGOCÓCICA CONJUGADA FRENTE A SEROGRUPO C

### INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

Los estudios realizados en el Reino Unido muestran una eficacia global superior al 90%, siendo los datos de eficacia en los distintos grupos de edades muy similares.

En España se ha observado una reducción en el número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C de más de un 85% en la población receptora de este tipo de vacuna.

Las vacunas conjugadas frente a meningococo de serogrupo C, al igual que otras vacunas de polisacárido conjugadas, dan como resultado una disminución significativa en el número de portadores asintomáticos en nasofaringe, incidiendo por tanto en la cadena de transmisión de la enfermedad, y consiguiendo un importante efecto de inmunidad de grupo.

La conjugación con la proteína permite obtener una respuesta eficaz a partir de los dos meses de edad, induciendo memoria inmunológi-

ca. Aunque no se conoce con exactitud, la protección conferida debe ser de larga duración, de forma que no se precisarían dosis de refuerzo adicionales a las normalmente establecidas.

## SEGURIDAD

Generalmente las reacciones adversas son autolimitadas y se resuelven dentro de las primeras 72 horas.

A nivel local se han reportado muy frecuentemente enrojecimiento, tumefacción y sensibilidad/dolor en el lugar de la inyección, aunque estas reacciones no suelen tener significación clínica.

De forma general puede presentarse con cierta frecuencia, especialmente en niños, fiebre moderada, irritabilidad, diarrea y vómitos. También se ha observado anorexia, cefalea y mialgia, estas dos últimas fundamentalmente en adultos.

Si bien no se ha establecido su seguridad en gestantes y mujeres en periodo de lactancia, estas vacunas pueden ser administradas en estos casos cuando exista un riesgo epidémico importante.

## INDICACIONES

Debido a su eficacia a partir de los dos meses de edad y al tipo de respuesta inmune conferida, este tipo de vacunas puede ser incluido en los calendarios de vacunación sistemática cuando la situación epidemiológica lo indique. En España, tras realizar una campaña de vacunación masiva con vacuna polisacárida A+C en la mayoría de las Comunidades Autónomas en 1997, se consiguió una importante reducción en la tasa de incidencia de la enfermedad por serogrupo C. Sin embargo, un nuevo aumento paulatino de las tasas de ataque en las temporadas siguientes condujo a incluir la vacuna conjugada en calendario a partir del año 2000, realizando adicionalmente un catchup en niños menores de seis años en un primer momento. En la actualidad, **la mayoría** de las Comunidades Autónomas realizan vacunación sistemática de sujetos menores de 20 años.

Otras situaciones en las que podría utilizarse la vacuna conjugada en sustitución de la polisacárida, dado que la protección conferida debe ser de larga duración, son:

- Pacientes con asplenia anatómica y/o funcional
- Pacientes con déficit de properdina o fracciones terminales del complemento (C5-C9).
- Vacunación a los contactos de casos debidos a *N. meningitidis* C.
- Vacunación en caso de epidemia por serogrupo C.

Pautas combinadas: en ciertos grupos de riesgo (pacientes con déficit de properdina o fracciones terminales del complemento y pacientes esplenectomizados, con asplenia funcional o anatómica) puede mejorarse el nivel de protección si, además de la vacuna de polisacáridos se administra la vacuna conjugada C. Si se administra primero la vacuna de polisacáridos, se recomienda dejar un intervalo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada; si la vacuna administrada en primer lugar es la conjugada, se recomienda dejar un intervalo de 2 semanas para administrar la vacuna polisacarídica

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular.

En niños menores de un año, usando las dos presentaciones comerciales conjugadas con toxoide diftérico (tabla 2), se deben administrar tres dosis con un intervalo de al menos 1 mes. La primera dosis se aplicará no antes de los 2 meses de edad. Si se utiliza la vacuna conjugada con toxoide tetánico, entonces pueden aplicarse dos dosis, con un intervalo de al menos dos meses entre ambas. En niños mayores de 1 año, adolescentes y adultos, se administra una dosis única, con todas las vacunas.

Con la información actual, no se contempla la administración de dosis de refuerzo.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes de la vacuna, así como enfermedad febril aguda.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y PERIODO DE VALIDEZ

Estas vacunas no deben en ningún caso congelarse, y deben ser

**Tabla 2. Vacunas antimeningocócicas frente a serogrupo C de polisacárido purificado conjugado autorizadas en España**

Nombre Comercial (Laboratorio)	Proteína de conjugación	Presentación	Composición
Meningitec (Wyeth Farma SA)	CRM <sub>197</sub> de <i>Corynebacterium diptheriae</i>	Suspensión de 0,5 ml Monodosis	10 µg de oligosacárido C de la cepa C11 de <i>Neisseria meningitidis</i> +15 µg de la proteína de conjugación, absorbido en 0,125 mg de fosfato dealuminio Cloruro sódico como excipiente y agua
Menjugate <sup>1</sup> (Chiron, SPA)	CRM <sub>197</sub> de <i>Corynebacterium diptheriae</i>	Vial de liofilizado + disolvente 0,5 ml Monodosis	Liofilizado: 10 µg de oligosacárido C de la cepa C11 +12,5-25 µg de la proteína de conjugación Solvente: 0,3-0,4 mg de hidróxido de aluminio + cloruro sódico y agua
NeisVac-C (Baxter Healthcare Limited)	Toxoide de <i>Clostridium tetanii</i>	Jeringa precargada Monodosis	10 µg de polisacárido C de la cepa C11 +10-20 µg de la proteína de conjugación, absorbido en 0,5 mg de hidróxido de Aluminio Cloruro Sódico como excipiente y Agua

<sup>1</sup> Esta vacuna es distribuida en España por Laboratorios Esteve SA. No obstante, Aventis Pasteur comercializa también en España una vacuna conjugada frente a serogrupo C con la denominación de Meninvact, de las mismas características de Menjugate.

conservadas entre 2 y 8 °C. El periodo de validez es de dos años, aunque en el caso de Menjugate puede no coincidir la caducidad de los dos componentes.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

Este tipo de vacunas están constituidas por polisacárido C conjugado a una proteína de alto peso molecular, con una estrategia similar a la seguida en el desarrollo de la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. En este caso se han utilizado bien toxoide diftérico, bien toxoide tetánico (tabla 2) como proteínas transportadoras.

## Otras vacunas en estudio

En principio, es muy probable que en un futuro inmediato se desarrollarán igualmente vacunas conjugadas frente a *N. meningitidis* de los serogrupos A, Y y W135, con las que previsiblemente se obtendrán respuestas inmunes similares a la que se aprecia con la de serogrupo C, siendo muy probable que esas vacunas se presenten en forma de vacunas combinadas.

El polisacárido de serogrupo B sería la elección más lógica para el desarrollo de una vacuna frente a este tipo de aislamientos. Sin embargo, es pobremente inmunógeno, y su gran similitud con la envuelta exterior de células neuronales embrionarias humanas hace pensar en la posibilidad de que su utilización pueda producir un fenómeno de tolerancia inmune. Esto ha generado el desarrollo de diferentes estrategias, con el objetivo de desarrollar una vacuna eficaz para este serogrupo.

La estrategia más desarrollada hasta el momento es la que está basada en las vesículas de membrana externa. Estas vesículas se obtienen tras tratamientos específicos de extracción y están constituidas por diferentes proteínas de membrana externa (OMPs), fundamentalmente la conocida como PorA, que contiene el determinante antigénico que define el serosubtipo, y una pequeña porción correspondiente al lipopolisacárido. Utilizando esta estrategia se han desarrollado dos vacunas bien conocidas, una en Cuba a partir de una cepa B:4:P1.19,15 y otra en Noruega con la cepa más frecuentemente encontrada en el norte de Europa, la B:15:P1.7,16, ambas pertenecientes a la línea clonal ET5. Estudios realizados con ambas vacunas han mostrado una baja eficacia en niños menores de 4 años, mientras que presentan una aceptable protección tipo específica, y una protección cruzada frente a cepas heterólogas más marcada en la vacuna cubana y que parece ser edad dependiente. En todos los casos la duración de la protección parece ser muy limitada con el esquema de dos dosis generalmente aplicado.

Para conseguir una mayor reactividad cruzada, y mejorar el nivel de respuesta, se están desarrollando vacunas polivalentes de vesículas de membrana externa conseguidas a partir de manipulación genética de las cepas vacunales, que generarían incluso una aceptable respuesta de actividad bactericida frente a múltiples cepas heterólogas. Se encuentra en un avanzado estado de desarrollo una vacuna hexavalente que podría

estar disponible en los próximos años. Otra variante es la que consiste en el desarrollo de vacunas “a la carta”, de tal forma que las vacunas de vesículas de membrana externa serían diseñadas y producidas para resolver brotes u ondas epidémicas producidas por cepas específicas, estrategia que va a ser aplicada en Nueva Zelanda, fruto de un acuerdo entre Chiron y el Instituto de Salud Pública Noruego.

Una interesante idea es la que se basa en la utilización de proteínas reguladas por la presencia de hierro, que son receptores de membrana que forman parte de complejos sistemas de captación y transporte de las diversas formas de hierro inorgánico presente en los diferentes tejidos que la bacteria coloniza. Por lo tanto, anticuerpos bloqueantes dirigidos frente a estas proteínas deberían impedir el crecimiento del microorganismo, teniendo como resultado un efecto protector frente a la enfermedad. Algunos grupos de investigadores han intentado una forma de aproximación diferente, mediante la modificación química del polisacárido y su conjugación con una proteína transportadora, aunque esta estrategia está aun en fase de evaluación en modelos animales.

Por último, una estrategia muy interesante es la basada en el conocimiento de la secuencia completa del genoma de *N. meningitidis* para poder identificar, mediante programas informáticos, genes que codifiquen antígenos altamente conservados y que puedan ser utilizados como inmunizantes, evaluándolos mediante su expresión en un sistema biológico, bien en *Escherichia coli*, bien en *N. meningitidis*. La utilización de estos dos diferentes modelos de expresión ha permitido identificar entre 10 y 15 diferentes antígenos con capacidad protectora potencial.

El desarrollo final de una vacuna eficaz basada en antígenos proteicos expresados en todos los meningococos con independencia de su polisacárido capsular, podría tener la gran ventaja de proteger frente a todos los serogrupos. Así finalmente podríamos disponer de una sola vacuna frente a enfermedad meningocócica, lo que evitaría la dificultad de combinaciones vacunales demasiado amplias que pudieran interferir en la respuesta obtenida.

## Bibliografía

Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L, Berrón S, De la Fuente L, Vázquez JA. The epidemic wave of meningococcal disease in Spain in 1996-1997:

probably a consequence of strain displacement. *J Med Microbiol*, 2002; 51: 1102-1106.

Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* (4<sup>th</sup> ed). Vol 2. New York, Churchill Livingstone Inc 1995: pp 1896-1909.

Cartwright K. Introduction and historical aspects. In Cartwright K (ed). *Meningococcal Disease*. Chichester, John Wiley and Sons Ltd 1995; pp 1-19.

Espin, A. García-Fulgueiras, J.A. Navarro, J.A. Vazquez, T. Rodriguez, C. Navarro, D. Perez-Flores. Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children. *Vaccine* 2000; 18: 2656-60.

Fernández S, Arreaza L, Santiago I, Malvar A, Berrón S, Vázquez JA, Hervada X, Gestal JJ. Carriage of a new epidemic strain of *Neisseria meningitidis* and its relationship with the incidence of meningococcal disease in Galicia (Spain). *Epidemiol Infect* 1999; 123: 349-357.

Fernández S, Arreaza L, Santiago I, Malvar A, Berron S, Vazquez JA, Hervada X. Impact of meningococcal vaccination with combined serogroups A and C polysaccharide vaccine on carriage of *Neisseria meningitidis* C. *J Med Microbiol* 2003; 52: 75-77.

Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 504-510.

Gómez JA, Ferreiros CM, Criado MT. Vacunas polisacarídicas antimeningocócicas. *Enf Inf Microbiol Clin* 1997; 15: 347-348.

Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zuth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman A, Spratt BG. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 1998; 95: 3140-3145.

McVernon J, MacLennan J, Pollard AJ, Oster P, Wakefield MJ, Danzig L, Moxon ER. Immunologic memory with no detectable bactericidal antibody response to a first dose of meningococcal serogroup C conjugate vaccine at four years. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 659-661.

- Pizza M, Scarlato V, Massignani V, Giuliani MM, Arico B, Commanducci M et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*, 2000; 287: 1816-1820.
- Poolman JT, Feron C, Dequesne G, Denoël PA, Dessoy S, Goraj KK et al. Outer membrane vesicles and other options for a meningococcal B vaccine. In Ferreirós C, Criado MT, Vázquez J. *Emerging strategies in the fight against meningitis*. Horizon Scientific Press, England. pp 135-149.
- Van der Ley P, Van der Biezen J, Poolman JT. Construction of *Neisseria meningitidis* strains carrying multiple chromosomal copies of the *porA* gene for use in the production of a multivalent outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine*, 1995; 13: 401-407
- Vázquez JA. The resistance of *Neisseria meningitidis* to the antimicrobial agents: an issue still in evolution. *Rev Med Microbiol* 2001; 12: 39-45.
- Wyle FA, Artenstein MS, Brandt BL, Tramont EC, Kasper DL, Altieri PL et al. Immunologic response of man to serogroup B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis* 1972; 126: 514-522.



## 6.h. Sarampión

CRISTIANA M. TOSCANO

### Introducción

El sarampión es una enfermedad vírica aguda altamente infecciosa y contagiosa, transmitida por vía respiratoria. Antes de la introducción de la vacuna casi todos los niños padecían la enfermedad en los primeros años de vida. Su distribución era universal, de carácter estacional y con brotes cada dos o tres años. Con la introducción de la vacuna, la incidencia de la enfermedad, y sobre todo de las complicaciones, descendió de manera significativa. Sin embargo, se estima que en la actualidad se producen entre 30 y 40 millones de casos anuales en el mundo, provocando un número de defunciones estimado en 745.000 por año.

El número de casos en España en el periodo prevacunal se sitúa en torno a los 150.000 al año. En el año 1973 se introdujo en España la vacuna monovalente, con la que se alcanzaron bajas coberturas vacunales. En 1981, la introducción de la vacuna triple vírica (sarampión-parotiditis-rubéola) posibilitó la consecución de coberturas vacunales elevadas a partir del año 1985, con importante disminución de la incidencia de la enfermedad.

### Agente etiológico

El virus del sarampión es un virus ARN, con un solo serotipo, que pertenece al género *Morbillivirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Es antigénicamente estable y se inactiva rápidamente con los rayos ultravioleta, el calor, la desecación y valores extremos del pH. Sin embargo, resiste a temperaturas inferiores a -70 °C durante largos periodos de tiempo.

### Epidemiología

El reservorio natural del virus del sarampión es el hombre. Los primates pueden contraer la infección, pero la transmisión del virus entre

ellos no parece ser un mecanismo importante de persistencia del virus en la naturaleza. En regiones de climas templados el sarampión es más común a finales de invierno y principio de la primavera, mientras que en climas tropicales la transmisión aumenta en la temporada lluviosa.

La transmisión se produce de persona a persona, por diseminación respiratoria de gotitas aerosolizadas suspendidas en el aire o por contacto directo con las secreciones respiratorias de los infectados. También puede ocurrir por mecanismo indirecto a través de fómites contaminados con estas secreciones. El periodo de transmisibilidad abarca desde 2-4 días antes del inicio del exantema hasta 4 días después de su aparición. Las tasas de ataque secundario son elevadas (más del 90% de los susceptibles), en especial en los contactos domiciliarios e institucionales.

Todas las personas que no han sido vacunadas ni han padecido de la enfermedad son susceptibles. Los hijos de madres no susceptibles mantienen títulos de anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria hasta los 5-9 meses. Después de los 9 meses de edad, cerca del 80% de los niños carecen de inmunidad.

Antes de la introducción de la vacuna frente al sarampión el grupo de mayor riesgo de infección en los países desarrollados lo constituían los niños en edad escolar. La introducción de la vacuna ocasionó cambios importantes en la epidemiología de la enfermedad, prolongándose los periodos interepidémicos y desplazándose los grupos etarios de riesgo hacia los niños mayores, adolescentes y adultos. La incidencia de sarampión en países desarrollados disminuyó en más del 99%.

En países con altas coberturas de vacunación pueden producirse brotes de la enfermedad cuando la acumulación de individuos susceptibles crece lo suficiente como para hacer posible la transmisión generalizada. Estos brotes no afectan solamente a niños, sino también a jóvenes y adultos que, sin haber padecido la enfermedad, no se beneficiaron de la vacunación o fueron vacunados parcialmente.

## **ERRADICACIÓN DEL SARAPIÓN**

Dado que el sarampión tiene como único reservorio al ser humano y que existe una vacuna eficaz y segura para su prevención, se considera a esta enfermedad susceptible de erradicación, como la viruela y la

poliomielitis. Así, en el año 1994 los países de la región de las Américas decidieron eliminar el sarampión del continente. Para ello se adoptaron diversas estrategias, como la realización de campañas masivas de vacunación en niños de 1-14 años; el fortalecimiento de la vacunación sistemática, vacunando a todos los niños entre 12-23 meses de edad, alcanzando coberturas vacunales de 95% en cada cohorte de niños, y la realización de campañas de seguimiento, vacunando a todos los niños entre 1-4 años de edad, con el objetivo de mantener la interrupción de la transmisión. Esta región fue la primera del mundo en alcanzar la eliminación de la circulación autóctona del virus salvaje del sarampión en el año 2003. Desde entonces todos los casos de sarampión notificados en el continente americano son importados, con pequeños brotes esporádicos producidos por virus provenientes, principalmente, de Asia y Europa.

Sin embargo, la situación del sarampión en el resto del mundo es distinta. La enfermedad se asocia a más de 700.000 muertes anuales, la mayor parte en el continente africano y en el sudeste asiático. En el 2001, se planteó un plan de acción a nivel mundial con el objetivo de conseguir una reducción del 50% en la mortalidad de la enfermedad para el año 2005.

En el año 2001 se declararon en España 53 casos de sarampión (0,13 casos/100.000 habitantes), 11 de los cuales fueron importados de Bali, Guinea Ecuatorial, Filipinas y Marruecos. Actualmente existe en España un plan nacional de actuación para conseguir la erradicación del sarampión en el 2005.

### **Cuadro clínico**

La enfermedad se caracteriza por la aparición de fiebre alta, tos, coriza, conjuntivitis, exantema máculo-papular y enantema oral (manchas de Koplik). El periodo de incubación oscila entre 10 y 12 días hasta la aparición de pródromos y 14 días hasta el exantema. En el periodo prodrómico, de 2 a 4 días de duración, aparece fiebre, malestar, coriza, conjuntivitis y traqueobronquitis. Las manchas de Koplik son consideradas patognomónicas de la enfermedad. Estas manchas son de pequeño tamaño, con una zona central blanca sobre una base eritematosa, levemente abultadas y de 2 a 3 mm de diámetro. Se localizan en la mucosa oral a la altura del segundo molar.

La fiebre asciende en forma escalonada durante 4 días desde el inicio de los síntomas. Durante todo el período febril el paciente presenta tos seca, que dura entre 1 y 2 semanas si no hay complicaciones. Es rara la ocurrencia del sarampión clásico en ausencia de tos. La erupción cutánea eritematosa es característica, con lesiones máculo-papulares, en ocasiones confluentes, que aparecen dentro de los 2 a 4 días siguientes al inicio de los pródromos. Se inicia en la región cefálica y sigue una distribución céfalo-caudal hacia el tronco y extremidades, sin afectar a las palmas de las manos ni plantas de los pies. La erupción progresa durante 3 a 4 días y se concentra principalmente en el tronco y extremidades superiores. Su duración es de 4 a 7 días y suele terminar con una descamación, que se manifiesta como un polvo fino y blanquecino en los lugares donde hubo erupción.

Aunque pueden existir infecciones subclínicas, la mayoría de los casos presentan la sintomatología característica. Los casos de sarampión en lactantes parcialmente protegidos por los anticuerpos maternos, en personas vacunadas o en aquellas que han recibido inmunoglobulina anti-sarampión durante el período de incubación, pueden ser más leves y difíciles de reconocer clínicamente. En los pacientes inmunocomprometidos la infección puede ser más prolongada y severa, pudiendo estar ausente el exantema característico. El sarampión en la gestante se asocia a una mayor tasa de partos prematuros, abortos espontáneos y neonatos de bajo peso. El padecimiento de la enfermedad confiere inmunidad duradera.

- Entre las complicaciones más frecuentes del sarampión figuran:
- Otitis media en 7-9% de los casos en países desarrollados.
- Bronconeumonía en 1-6% de los casos en países desarrollados.
- Diarrea.
- Laringotraqueobronquitis.
- Encefalitis aguda post-infecciosa en 1 de cada 1.000 casos; con frecuencia produce lesión cerebral permanente.
- La panencefalitis esclerosante subaguda (PESA) ocurre en 1 de cada 100.000 casos. La PESA es una complicación degenerativa tardía del sistema nervioso central, causada por la persistencia de infección por virus del sarampión “defectuoso”. El cuadro se inicia entre 7 y 10

años después de la infección y ocurre más frecuentemente en varones. Los pacientes presentan cambios de personalidad progresivos, convulsiones mioclónicas, incapacidad motora y progresión al coma y muerte. Los pacientes con PESA no transmiten el sarampión.

- Otras complicaciones poco frecuentes incluyen trombocitopenia, hepatitis, miocarditis y pericarditis, glomerulonefritis, y síndrome de Stevens-Johnson.

En países en vías de desarrollo la mortalidad alcanza el 15% de los casos. Neumonía y diarrea son las causas más frecuentes de muerte asociada al sarampión, sobre todo en niños mal nutridos. La combinación de déficit de vitamina A y queratitis conlleva una elevada incidencia de ceguera, que se previene con la administración de vitamina A a altas dosis. La enfermedad puede causar desnutrición o agravarla. Alrededor del 30% de los casos presenta una o más complicaciones. La muerte es más frecuente en los menores de 1 año.

## Diagnóstico

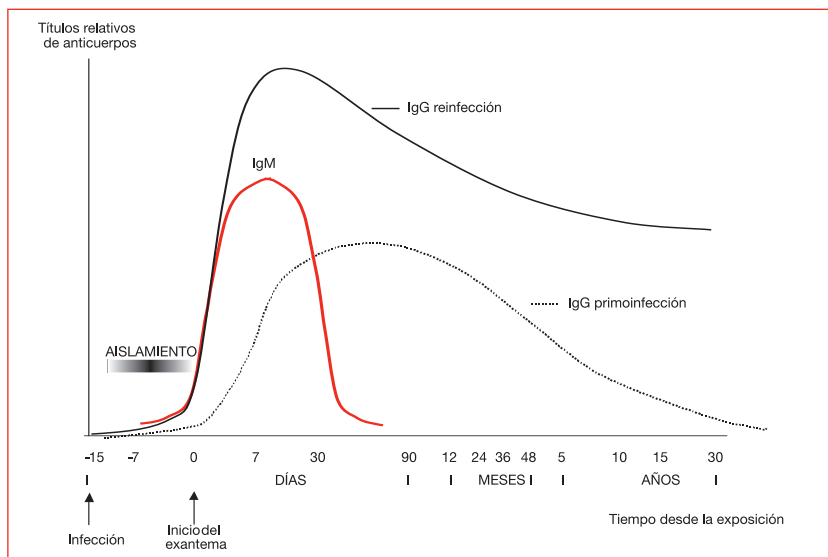
Se considera un caso sospechoso de sarampión cualquier individuo que presente fiebre y exantema acompañados de tos, conjuntivitis o coriza. Se debe obtener una muestra de sangre de todo caso sospechoso.

El diagnóstico de laboratorio incluye el aislamiento del virus y realización de serología con detección de anticuerpos IgM específicos. La muestra de sangre para serología debe recogerse entre 5 y 30 días tras el inicio del exantema. Si la toma se realizó dentro de las 72 horas posteriores a la aparición del exantema y el resultado es negativo, deberá recogerse una nueva muestra debido a la menor sensibilidad de las pruebas diagnósticas durante ese periodo de tiempo.

Para hacer el diagnóstico a partir de los niveles de IgG se precisan dos muestras, la primera recogida durante los 7 días posteriores al inicio del cuadro y la segunda 3 a 4 semanas después de la primera. Un resultado negativo o niveles mínimos de IgG en la primera muestra, junto con un incremento de al menos cuatro veces de los títulos en la segunda muestra, sugieren el diagnóstico de sarampión. A su vez, niveles elevados de IgG durante la primera semana del cuadro son indicativos de infección previa (figura 1).

El aislamiento del virus puede realizarse en muestras de orina, fro-

**Figura 1. Respuesta inmune en infecciones aguda por sarampión**



tis nasofaríngeo, sangre y tejidos. Las muestras para el aislamiento deben tomarse en los primeros 1-3 días, y como máximo 7 días, tras la aparición del exantema.

## Vacuna frente al sarampión

### COMPOSICIÓN

La vacuna del sarampión es una vacuna de virus vivos atenuados mediante pases en cultivos celulares. En su elaboración se utilizan diferentes cepas vacunales en función de la especialidad farmacéutica: cepa Schawrz, Moraten, Edmonston-Zagreb, Enders, etc. Cada dosis de 0,5ml debe contener una dosis infectante mínima de por lo menos 1.000 DICT<sub>50</sub> (mediana de la dosis infecciosa en cultivo de tejidos).

### INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

La respuesta inmune a la vacunación es similar a la observada tras la infección natural por el virus del sarampión, con inducción de inmu-

nidad celular, humoral y producción de interferón. El 95% de los niños inmunizados a los 12 meses de edad y el 98% de los vacunados a los 15 meses presentan anticuerpos. Más del 99% de los individuos mayores de 12 meses que reciben 2 dosis de vacuna separadas al menos 4 semanas, presentan evidencias inmunológicas de inmunidad.

La eficacia de la vacuna contra el sarampión es del 90 al 95%. Los anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria, que en muchos casos persisten hasta los 11 meses de edad, pueden neutralizar el virus vacunal, por lo que la vacunación antes de los 12 meses podría asociarse a una fallos vacunales. La evaluación de diversos estudios de seroconversión indica que entre 79-89% de los niños vacunados a los 12 meses presentan niveles detectables de anticuerpos, mientras que el porcentaje aumenta para 87-99% en los vacunados a partir de los 15 meses. Los niños con inmunosupresión tienen una peor respuesta a la vacunación. La tasa de seroconversión postvacunación en niños infectados por el VIH varía entre el 36% y el 75%.

## INDICACIONES

Vacunación sistemática de la población infantil según calendario vacunal. Vacunación de todos los individuos susceptibles (sin historia fiable de previa de vacunación o de haber padecido la enfermedad). La vacunación frente al sarampión en España se realiza con la vacuna combinada triple vírica (ver capítulo 8.b. Vacunas frente a sarampión rubéola y parotiditis).

La administración de la vacuna dentro de las 72 horas siguientes a la exposición al virus puede prevenir la enfermedad clínica en algunos casos. Se debe vacunar a los niños infectados con VIH e incluso a los enfermos de SIDA asintomáticos, aunque la respuesta inmunitaria sea menor que en los niños sanos. En el caso de que estos niños se expongan al sarampión, deberán recibir inmunoglobulina específica independientemente de su historia vacunal.

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Según los calendarios de vacunación infantil del Ministerio de Sanidad y de la Asociación Española de Pediatría se recomienda la administración dos dosis de vacuna triple vírica, la primera a los 12-15 meses

de edad y la segunda al cumplir los 3-6 años como refuerzo inmunológico y para paliar posibles fallos vacunales primarios. Los niños no vacunados a los 3-6 años deberán ser vacunados con una dosis de triple vírica a los 11-12 años. Vacunas administradas a niños antes de los 12 meses deben ser considerados como dosis no válidas y el esquema de vacunación con dos dosis deberá ser reiniciado a los 12 meses de edad.

Se aplicara por vía subcutánea, en la región externa del deltoides. Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas en lugares anatómicos diferentes. Nunca administrar con gammaglobulinas.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas de esta vacuna se detallan en el capítulo correspondiente a la vacuna triple vírica (ver capítulo 8.b. Vacunas combinadas frente a sarampión, rubéola y parotiditis).

## PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

En general, la vacunación con una vacuna que contenga el componente sarampión de virus vivos atenuados presenta las siguientes contraindicaciones:

- Las contraindicaciones generales de las vacunas vivas o atenuadas (ver capítulo 3.h. Contraindicaciones).
- Aunque la vacuna sea producida en cultivo de células de pollo, las reacciones alérgicas tras la administración de la triple vírica o la vacuna del sarampión tienen más posibilidades de deberse a otros componentes (como gelatina o neomicina) que a las proteínas del huevo. No se recomiendan test cutáneos por su escasa correlación con el resultado clínico tras la vacunación, ni la administración de dosis crecientes ("desensibilización") de la vacuna. Si la persona presentó una reacción anafiláctica previa al huevo, se recomienda vacunación bajo vigilancia hospitalaria.
- Los pacientes severamente inmunocomprometidos (leucemias, linfomas, SIDA, uso de corticoides a altas dosis, radioterapia, quimioterapia) no deben ser vacunados. Los niños con SIDA que presenten trastornos de la inmunidad severa medida por el recuento de CD4 y signos clínicos de compromiso no deben recibir esta vacuna. Diversos



estudios indican que pacientes con infección por el VIH que no presentan inmunosupresión severa pueden recibir la vacuna con seguridad.

- El riesgo de trombocitopenia asociada a la vacunación es mayor en las personas con antecedentes de trombocitopenia, sobre todo si esta ocurrió temporalmente asociada a una vacunación previa con la vacuna triple vírica. La decisión de vacunar incluye la valoración de los beneficios de la vacunación en cuanto a la prevención de sarampión y los riesgos de recidiva de la trombocitopenia tras la vacuna.

Otras consideraciones a tener en cuenta en la administración de la vacuna son:

- La administración de inmunoglobulinas y hemoderivados puede disminuir la inmunogenicidad de la vacuna, por lo que deben respetarse determinados intervalos entre la administración de estos productos y la vacuna del sarampión (ver tablas 2 y 3, capítulo 3.e. Intervalos de vacunación).
- Las vacunas atenuadas, igual que la infección natural por el virus de sarampión, suprimen la inmunidad celular durante un periodo de hasta 4 semanas de duración. Por esta razón, la vacunación contra el sarampión puede suprimir la respuesta al test cutáneo de Mantoux (prueba de la tuberculina), provocando una falsa reacción negativa. Si es necesario realizar el test de Mantoux, deberá llevarse a cabo el mismo día de la vacunación o posponerse hasta pasadas 4 a 6 semanas de la misma.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO**

Durante el transporte y almacenamiento antes de la reconstitución, la vacuna debe ser mantenida entre +2 °C y +8 °C. La vacuna monovalente contra el sarampión, SR y SRP pueden congelarse a -20 °C sin pérdida de potencia. El diluyente no debe ser congelado ya que los frascos pueden romperse. Después de la reconstitución, la vacuna debe ser protegida de la luz ultravioleta y almacenada en nevera. Debe ser desechada dentro de las 8 horas siguientes a la reconstitución.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

La vacuna contra el sarampión está disponible en formulación monovalente (tabla 1) y combinada (ver capítulo 8.b. Vacunas frente a sarampión, rubéola y parotiditis), siendo ambas formas de presentación similares en seguridad y capacidad inmunógena.

**Tabla 1. Vacunas monovalentes frente al sarampión registradas en España**

Vacuna Laboratorio	Composición	Presentación
<b>Amunovax</b> Sanofi Pasteur MSD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cepa Enders hiperatenuada en tejidos de embrión de pollo (&gt;1.000 UDTIC<sub>50</sub>)</li> <li>- Neomicina &lt;25mcg</li> </ul>	Vial con 0,5 ml, liofilizada
<b>Rimevax</b> GSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cepa Schwartz atenuada en cultivos de embrión de pollo (&gt;1.000 UDTIC<sub>50</sub>)</li> <li>- Neomicina &lt;25mcg</li> </ul>	Vial con 0,5 ml, liofilizada

UDTIC<sub>50</sub>: dosis infecciosas en cultivo de tejidos

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Measles. In: The Red Book (1997 ed.) pages 344-362.
- American Academy of Pediatrics. Committe on Infectious Diseases. Age for routine administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. Pediatrics 1998; 101: 129-133.
- Arista S, Ferraro D, Cascio A, Vizzi E, di Stefano R. Detection of IgM antibodies specific for measles virus by capture and indirect enzyme immunoassays. Res Virol 1995; 146: 225-232.
- Atkinson WL, Marlcowitz I F. Measles and measles vaccine. Sem Pediatr Infect Dis 1991; 2: 100-107.
- Barkin RM. Measles mortality: a retrospective look at the vaccine era Ann J Epidemiol 1975; 102: 341-349.

- Brunell PA, Weigte K, Murphy MD, et al. Antibody response following measles-mumps rubella vaccine under conditions of customary use. *JAMA* 1983; 250: 1409-1412.
- 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).
- Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en Pediatría. 2ª ed. 2001; pág. 149-174.
- Crovari P, Gabutti G, Giammanco G, et. al. The Cooperative Group for the Study of MMR vaccines. Reactogenicity and immunogenicity of a new combined Measles-Mumps-Rubella vaccine: results of a multi-centre trial. *Vaccine* 2000; 18: 2796- 2803.
- Cutts FT, Grabowsky M, Markowitz LE. The effect of dose and strain of live attenuated measles vaccines on serological responses in young infants. *Biologicals* 1995; 23: 95-106.
- De Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, et al. Measles elimination in the Americas: evolving strategies. *JAMA* 1996; 275: 224-229.
- De Quadros CA, Izurieta H, Carrasco P, Brana M, Tambini G. Progress toward measles eradication in the Region of the Americas. *J Infect Dis* 2003; 187(S1): 102-110.
- Erdman DD, Anderson LJ, Adams DR, Stewart JA, Markowitz LE, Bellini WJ. Evaluation of monoclonal antibody-based capture enzyme immunoassays for detection of specific antibodies to measles virus. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1466-1461.
- Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM. Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses. *J Inf Dis* 1994; 170 (suppl 1): S24-31.
- Guía práctica de vacunaciones. J Picazo. 2002; pág. 159-174 y 179-192.
- Halsey, N.A, J.F. Modlin, J.T. Jabbour, et al. Risk factors in SSPE, a case control study. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 1415-1424.
- Hayden GF. Measles vaccine failure. A survey of causes and means of prevention. *Clin Pediatr* 1979; 18: 155-167.

- Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR Vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000; 320: 929-32.
- Loening IJE, Coovatia HM. Age specific occurrence rates of measles in urban, periurban, and rural environments and implication for time of vaccination. *Lancet* 1983; 2: 324-326.
- Markowitz L, Albrecht P, Rhodes P, et al. Changing levels of measles antibody in women and children in the United States: Impact on response to vaccination. *Pediatrics* 1996; 97: 53-58.
- Markowitz LE, Preblud SF, Fine PEM, et al. Duration of measles vaccine-induced immunity. *Ped Infect Dis J.* 1990; 9: 101-110.
- Modlin IF, Halsey HA, Eddins DL, Conrad JL, Jabbour IT, Chien L, Robinson H. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis. *J Pediatr* 1979; 94: 231-236.
- Moss, W.J., Cutts, F., Griffin, D.E. Implications of the human immunodeficiency virus epidemic for control and eradication of measles. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 106-112.
- Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Penman AR, Marks IS, Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO* 1985; 63: 1055-1068.
- Ozanne G, D'Halewyn MA. Performance and reliability of the measles enzyme-linked immuno-sorbent assay for detection of measles virus-specific immunoglobulin M antibody during a large measles epidemic. *J Clin Microbiol* 1992; 31: 564-569.
- Pan American Health Organization. Measles Eradication: Field Guide, 1999.
- Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1986; 1: 939-942.
- Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, et al. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997; 277: 1156-1158.
- Redd SC, Markowitz LE, Katz SL. Measles vaccine. in *Vaccines* (3<sup>rd</sup> edition) edited by Stanley Plotkin and Walter Orenstein (1999), pages 222-266.
- Rosenthal SO, Clements CJ. Two-dose measles vaccination schedules. *Bull World Health Organ* 1993; 71: 421-28.

Sabin AB. My last will and testament on rapid elimination and ultimate global eradication of poliomyelitis and measles. *Pediatrics* 1992; 90: 162-169.

Schwarz AJF, Anderson JT, Ramos-Alvarez M, Andelman MB, Crosby JE, MacKay JA, Medalie M. Extensive clinical evaluations of a highly attenuated live measles vaccine. *JAMA* 1967; 199: 84-88.

Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, et al. An evaluation of measles, Revaccination among school-entry-aged children. *Pediatrics* 1996; 97: 613-618.

World Health Organization. Strategic plan for the elimination of measles in the European Region. CMDS 01 01 06/10 March 3, 1997. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, Copenhagen. Denmark.

## 6.i. Rubéola

CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA

### Agente etiológico

El virus de la rubéola es un *Rubivirus*, que contiene ARN y pertenece a la familia *Togaviridae*.

### Epidemiología

El único reservorio y fuente de infección es el ser humano. La transmisión de la forma postnatal se produce a través de 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 período de máxima contagiosidad se extiende desde unos pocos días antes del inicio del exantema hasta 5-7 días después. Los niños afectados de rubéola congénita eliminan virus durante meses, incluso más de un año, en sus secreciones rinofaríngeas y orina. El período de incubación de la enfermedad es de 2-3 semanas.

Es una enfermedad de distribución mundial y de carácter endémico todo el mundo hasta la introducción de la vacuna. En países con alta tasa de inmunización la incidencia de rubéola ha descendido cerca de un 99% tras la introducción de la vacunación sistemática.

### Incidencia en España

En España, la vacuna frente a la rubéola se introdujo en 1979 para su administración en niñas de 11 años y con la finalidad de prevenir la rubéola congénita. En 1981 se introdujo, asimismo, la vacunación con triple vírica (SRP) en niños y niñas de 12 a 15 meses de edad, alcanzándose coberturas vacunales elevadas en el año 1985. Desde entonces se ha podido apreciar una rápida y espectacular disminución de la incidencia de rubéola la enfermedad.

## Cuadro clínico

Enfermedad generalmente leve, caracterizada por un exantema eritematoso maculopapular discreto, adenopatías (sobre todo suboccipitales, retroauriculares y cervicales) y febrícula. Pueden aparecer poliartalgias y poliartrosis transitorias, que son raras en niños pero frecuentes en adolescentes y adultos, especialmente en las mujeres. Es infrecuente la aparición de encefalitis o trombocitopenia. El 25-50% de las infecciones son asintomáticas.

Un problema mucho más importante es la rubéola congénita. Los niños afectados de rubéola congénita pueden presentar anomalías oftálmicas, cardíacas, auditivas y neurológicas, escaso desarrollo pondero-estatural, lesiones óseas, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, ictericia, lesiones purpúricas y focos de eritropoyesis cutánea. Existen formas leves subclínicas.

## Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la rubéola no es suficientemente fiable, por lo que no puede asumirse que un individuo está protegido frente a la enfermedad por el simple hecho de presentar un antecedente clínico de la misma. Sólo se considerarán inmunes las personas que aporten confirmación documentada de vacunación antirrubéolica o aquéllas con un título protector de anticuerpos específicos (serología positiva).

El mejor sistema para establecer el diagnóstico consiste en la realización de cultivo en medios virológicos apropiados de muestras nasales. También es factible el aislamiento del 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 frente a la rubéola

### COMPOSICIÓN Y TIPOS

En la actualidad se utilizan las vacunas de virus vivos atenuados de la cepa Wistar RA 27/3. Esta vacuna se obtiene tras diferentes pases del virus en células diploides humanas. Cada dosis de vacuna contiene al menos 1.000 DICT<sub>50</sub> (dosis infecciosa en cultivo de tejidos) y trazas de neomicina (tabla I).

**Tabla 1. Vacunas monovalentes frente a la rubéola registradas en España**

Vacuna Laboratorio	Composición	Presentación
<b>Rubeaten Berna (Berna)</b>	- Cepa Wistar RA 27/3: >1.000 DICT <sub>50</sub> - neomicina: 2 UI - polimixina: 5 UI	Vial con 0,5 ml liofilizada
<b>Vacuna antirrubéola Evans (Medea Pharma)</b>	- Cepa Wistar RA 27/3: >1.000 DICT <sub>50</sub> - Neomicina: 25 µg - Kanamicina: 25 µg	Vial con 0,5 ml liofilizada
<b>Vacuna antirrubéola Mérieux (Sanofi Pasteur MSD)</b>	- Cepa Wistar RA 27/3: >1.000 DICT <sub>50</sub> - Neomicina < 25 µg	Vial con 0,5 ml liofilizada
<b>Vacuna antirrubéola SB (GlaxoSmithKline)</b>	- Cepa Wistar RA 27/3: >1.000 DICT <sub>50</sub> - Neomicina < 25 µg	Vial con 0,5 ml liofilizada

DTIC<sub>50</sub>: dosis infecciosas en cultivo de tejidos.

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

Más del 98% de las personas vacunadas a partir de los 12 meses de edad desarrollan anticuerpos protectores. Una dosis de vacuna confiere inmunidad prolongada que probablemente evita la infección clínica y la viremia subclínica de por vida en más del 90% de los vacunados.

## INDICACIONES

Se recomienda 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 prevenir su aparición.

Se debe administrar vacuna antirrubéola, 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.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas se detallan en el apartado correspondiente a la vacuna triple vírica (ver capítulo 8.b. Vacunas combinadas frente a sarampión, rubéola y parotiditis).

## CONTRAINDICACIONES

- Las generales de las vacunas atenuadas (ver capítulo 3.h. Contraindicaciones).
- Embarazo. Si se vacuna de manera inadvertida durante el embarazo o la mujer queda embarazada en los 3 meses siguientes, el máximo riesgo teórico de rubéola congénita se calcula 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.
- Alteraciones inmunitarias que provoquen inmunodeficiencia o inmunodepresión. Los infectados por HIV sin inmunodeficiencia grave deben recibir la vacuna triple vírica.
- Hipersensibilidad de tipo anafiláctico a alguno de los componentes de la vacuna, incluida la neomicina y la kanamicina.
- Administración de inmunoglobulinas o transfusión de hemoderivados: no debe vacunarse frente a la rubéola 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. Si se utiliza triple vírica se han de respetar los plazos más estrictos señalados para la vacuna del sarampión (ver tablas 2 y 3, capítulo 3.e. Intervalos de vacunación). Cuando se administre gammaglobulina anti-Rh(D) al final del embarazo o en el postparto, debe retrasarse la vacunación antirrubéola un mínimo de 3 meses.

## CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C. La luz puede inactivar el virus vacunal, por lo que debe protegerse de ésta. No se altera por la congelación.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

Las vacunas monovalentes frente a la rubéola comercializadas en España se recogen en la tabla I. Las formulaciones combinadas que incluyen el componente antirubéola se exponen en el capítulo 8.b. Vacunas combinadas frente sarampión, rubéola y parotiditis.

## 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.
- Área 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.
- Área 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.
- Área 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.
- Área 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.

- Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas (1998-2001). Manual de Vacunas en Pediatría. Madrid:Asociación Española de Pediatría, 2001.
- 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.
- 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.
- Plotkin SA, Reef S. Rubella vaccine. En: Vaccines, Plotkin SA, Orenstein WA, eds. 4ª ed. Filadelfia: Saunders 2004; pp 707-744.
- Rodrigo C, Arístegui J. Sarampión, rubéola y parotiditis (vacuna triple vírica). En: Arístegui J, ed. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo editorial SL, 2004; pp 608-633.
- Salleras L, Vidal J, Asensi F, Gentile A. Vacuna antirrubéolica. En: Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Salleras L, ed. 2ª ed. Barcelona, Masson 2003; pp 245-264.

## 6.j. Parotiditis

CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA

### Agente etiológico

El virus de la parotiditis es un *Paramyxovirus* de la familia *Paramyxoviridae*, a la cual también pertenecen los virus parainfluenza. Contiene ARN de simetría helicoidal.

### Epidemiología

Tiene una distribución universal, siendo más frecuente al final del invierno y en primavera. El único reservorio es el ser humano. La transmisión se produce por diseminación de gotitas de las vías respiratorias y por contacto directo con la saliva de una persona infectada.

El período de transmisibilidad generalmente se limita al día o los dos días previos y los 5 días posteriores al inicio de la tumefacción parotídea, pero puede extenderse desde 7 días antes hasta 9 días después del comienzo de la misma. El período de incubación es de 2 a 3 semanas.

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 de la enfermedad 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.

### Incidencia en España

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 prevacunal. 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 superiores 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. En 1998 se declararon en España 2.857 casos de parotiditis (7,26 casos/100.000 habitantes). Esta tendencia decreciente se ha visto alterada debido, tal vez, a la existencia de fallos vacunales primarios; así en 1999 se registró una tasa de 10,52 y en 2000 de 23,52 casos/100.000 habitantes. 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.

## Cuadro clínico

La parotiditis es una enfermedad sistémica caracterizada por la inflamación de las glándulas salivares. Hasta en un tercio de los casos puede no aparecer 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 ocasionar esterilidad. Otras manifestaciones y complicaciones poco habituales son: artritis, afectación renal, tiroiditis, mastitis, pancreatitis e hipoacusia.

## Diagnóstico

El diagnóstico habitualmente es clínico, aunque se pueden confirmar mediante serología. Por otra parte, el virus se puede aislar mediante cultivo virológico de muestras de exudado faríngeo, orina o LCR.

## Vacunas frente a la parotiditis

### COMPOSICIÓN

La vacuna frente a la parotiditis es una vacuna de virus vivos atenuados. La cepa más utilizada para su elaboración es la Jeryl Lynn, esta cepa se atenúa mediante pases en huevos embrionarios de gallina y cul-

tivos celulares de embrión de pollo. En la especialidad combinada TRIVIRATEN (SRP) se utilizan cepas virales Rubini, que son reproducidas en cultivos de células diploides humanas.

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

El porcentaje de seroconversión tras la vacunación es del 97-98% y la eficacia en la prevención de la parotiditis oscila entre el 71% y el 96%. La inmunidad que confiere es de larga duración, probablemente de por vida.

## INDICACIONES

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.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas se detallan en el capítulo correspondiente a la vacuna triple vírica (ver capítulo 8.b. Vacunas combinadas frente a sarampión, rubéola y parotiditis).

## CONTRAINDICACIONES

- Las generales de las vacunas atenuadas (ver capítulo 3.h. 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 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.

- Alteraciones inmunitarias que provoquen inmunodeficiencia o inmunodepresión. Los infectados por HIV sin inmunodeficiencia grave deben recibir la vacuna triple vírica.
- Debe evitarse la aplicación de la vacuna al menos 2 semanas antes y varios meses después de la administración de gammaglobulinas o hemoderivados (ver tablas 2 y 3, capítulo 3.e. Intervalos de vacunación).

### CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C. La luz puede inactivar el virus vacunal, por lo que debe protegerse de ésta. No se altera por la congelación.

### PRESENTACIONES COMERCIALES

Las vacunas monovalentes frente a la parotiditis comercializadas en España se recogen en la tabla 1. Las formulaciones combinadas que incluyen el componente antiparotiditis se desarrollan en el capítulo 8.b. Vacunas combinadas frente sarampión, rubéola y parotiditis.

**Tabla 1. Vacunas monovalentes frente a la parotiditis registradas en España**

Vacuna Laboratorio	Composición	Presentación
Vacuna antiparotiditis MSD (Sanofi Pasteur MSD)	- Cepa Jeryl Lynn: > 5.000 U DICT 50 - Neomicina: < 25 µg - Sacarosa: 2,3 mg - Albúmina: 0,30 mg	Vial con 0,5 ml liofilizada

DTIC<sub>50</sub>: dosis infecciosas en cultivo de tejidos.

## 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.
- Área 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.
- Área 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.
- Área 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.
- Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas (1998-2001). *Manual de Vacunas en Pediatría*. Madrid:Asociación Española de Pediatría, 2001.
- 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.
- Gallart A, Rodrigo C. Vacuna antiparotiditis. En: *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Salleras L, ed. 2ª ed. Barcelona, Masson 2003; 265-280.
- Plotkin SA. Mumps vaccine. En: *Vaccines*, Plotkin SA, Orenstein WA, eds. 4ª ed. Filadelfia: Saunders 2004; pp 441-470.



Rodrigo C, Arístegui J. Sarampión, rubéola y parotiditis (vacuna triple vírica). En: Vacunaciones en el niño. Arístegui J, ed. Bilbao: Ciclo editorial SL, 2004; pp 608-633.

## 6.k. Vacuna frente a la Varicela

JA. GÓMEZ CAMPDERA

### Introducción

El virus varicela zóster (VVZ) es responsable de dos enfermedades diferentes, varicela y herpes zóster. Zóster es conocido desde el inicio de la literatura médica, sin embargo varicela y viruela eran confundidas hasta hace relativamente poco tiempo. En el siglo XIII, la varicela era conocida como “viruela *minor*” por la similitud clínica que presentaba con la viruela, con la que con frecuencia era confundida, si bien presentaba un curso mucho más benigno. Sin embargo no es hasta 1767 en que Heberden consigue diferenciar clínicamente estas dos entidades patológicas.

En la actualidad no existe duda alguna de que el virus responsable de la varicela y del zóster son el mismo virus, que causa dos formas clínicas diferentes. En 1943 Garland se refirió al zóster como una reactivación del VVZ, adquirido durante una infección por varicela y acantonado a nivel de los ganglios raquídeos.

### Agente etiológico

El VVZ es un ADN-virus, uno de los 8 virus de la familia de los *herpesviridae*, subfamilia de los *Alfaherpesviridae*, género *Varicellovirus*. Es el virus más pequeño de esta familia, de 150-200 nm de diámetro, compuesto por 125.000 pares de bases, que forman dos cadenas de ADN isoméricas, y con una cápside externa, icosaédrica de 20 caras rodeadas por un tegumento y una cubierta de dos o más membranas, con capacidad de producir latencia tras la primoinfección.

Formando parte de su estructura se encuentran lípidos y glicoproteínas, con un importante papel en la respuesta inmune y en la vacuna. Consta de 30 proteínas estructurales y no estructurales, de las que se han descrito 5 familias de glicoproteínas (I, II, III, IV y V). Tres de ellas (I, III y V) desempeñan un papel muy importante en la infectividad sobre las célu-

las del huésped, ya que pueden ser bloqueadas por medio de anticuerpos frente a ellas, y presentan un papel relevante en la invasión e infección de las células del huésped y del reconocimiento por su sistema inmunitario, responsable de su inmunidad humoral y celular, frente al VVZ.

El virus VVZ es considerado como un virus estable, con pequeñas diferencias entre las distintas cepas.

## Epidemiología

La varicela es una de las enfermedades infecciosas agudas más contagiosas, generalmente de evolución benigna, que se manifiesta por un exantema máculo-vesículo-costroso muy pruriginoso, que representa la primoinfección del VVZ.

La infección se produce a través del tracto respiratorio o conjuntival, su transmisión es de persona a persona, por contacto directo con el líquido de las vesículas de sujetos infectados, por diseminación aérea de secreciones respiratorias, y más raramente, por medio de fómites contaminados. La infectividad es máxima en los primeros momentos de la enfermedad. Debido a su elevada contagiosidad, la varicela puede transmitirse de forma nosocomial en hospitales pediátricos ya que, aunque los casos de varicela se encuentran hospitalizados en unidades de aislamiento, durante parte del periodo de incubación el niño ya es más contagioso y puede diseminar la enfermedad.

Puede haber transmisión intrauterina del virus por infección aguda de la gestante no inmune durante el primero o segundo trimestre de embarazo, mayor entre las semanas 13 y 20 de gestación (2%) produciéndose el síndrome conocido como varicela congénita. Puede presentarse también como casos de varicela perinatal en madres que presentan la varicela entre los cinco días anteriores al parto o los 2 días después del mismo, causando en 15-30% de los recién nacidos un cuadro de varicela grave, responsable de hasta un 30% de muertes. Se han descrito, en raras ocasiones, casos de varicela congénita a través de madres embarazadas con zóster.

El periodo de transmisión comprende desde 2-3 días antes de brotar el exantema hasta que todas las lesiones se hallan en fase de costra. Tras un contacto intrafamiliar con una persona infectada, la mayoría de los sujetos susceptibles desarrollan la enfermedad en un mes.

El único reservorio conocido del VVZ es el ser humano. La varicela presenta una distribución universal, endémica en los países desarrollados con ondas epidémicas cada 2-3 años y un pico de incidencia estacional de finales de invierno a principio de verano en países con clima templado, mientras que en países tropicales su diseminación se ve entorpecida por el calor apareciendo a edades más tardías.

La susceptibilidad a la varicela es universal, con una incidencia anual que suele corresponder a la tasa de nacimientos anuales de cada país. La enfermedad afecta fundamentalmente a niños menores de 10 años (85% de los casos).

## Incidencia mundial

Se estima en 60 millones de casos al año, de los que el 95% corresponden a niños. En EE.UU., antes del año 1995, fecha en que se empezó a vacunar de forma sistemática, se producían alrededor de 4 millones de casos anuales, que causaban 4.500 hospitalizaciones y 100 muertes. En los últimos años, y motivado por el efecto de la de la vacunación universal, dichas cifras se han reducido de forma significativa.

## Incidencia en España

En España se produjeron durante 1995-2000 un total de 1.372.325 casos de varicela, con el 90% de ellos en menores de 14 años, 5.746 ingresos hospitalarios, y 48 casos de muerte por la enfermedad, de los que el 75% correspondían a sujetos mayores de 15 años.

La mayor parte de los datos notificados en nuestro país se hacen a través del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), y se refiere a los casos nuevos sospechosos detectados en base a la definición de caso establecido. Incluye dos tipos de notificación. El primero es la declaración numérica o con datos epidemiológicos básicos (tabla 1), con un índice elevado de infranotificación. Un segundo medio de recogida de casos es a través del Sistema de Vigilancia de la Red de Médicos Centinela (RMC), basada en la notificación voluntaria de enfermedades realizada por un grupo de médicos seleccionados según criterios de representatividad demográfica del conjunto de médicos de Atención Primaria, sistema mucho más real y fiable (tabla 2).

**Tabla 1. Incidencia de casos declarados (EDO)  
desde 1980 hasta 2003**

Año	Nº de casos	Tasa por 100.000 habitantes
1980	126.597	338
1981	201.387	533
1982	241.659	636
1983	257.738	680
1984	308.557	805
1985	327.454	851
1986	367.672	975
1987	373.208	963
1988	397.041	1.023
1989	512.426	1.317
1990	231.498	594
1991	445.712	1.142
1992	398.588	996
1993	256.965	656
1994	370.061	945
1995	296.107	754
1996	240.143	612
1997	230.177	585
1998	193.867	492
1999	225.745	572
2000	181.109	458
2001	196.631	497
2002	196.257	496
2003	180.793	456

Las Encuestas de seroprevalencia muestran que la presencia de anticuerpos es del 80% en el grupo de edad de 6-10 años y supera el 90% a partir de 11 años, sin existir diferencias con respecto al sexo (tabla 3). La susceptibilidad para padecer la varicela disminuye con la edad siendo del 4% a los 20-29 años, correspondiendo la edad de mayor incidencia al periodo preescolar (figura 1).

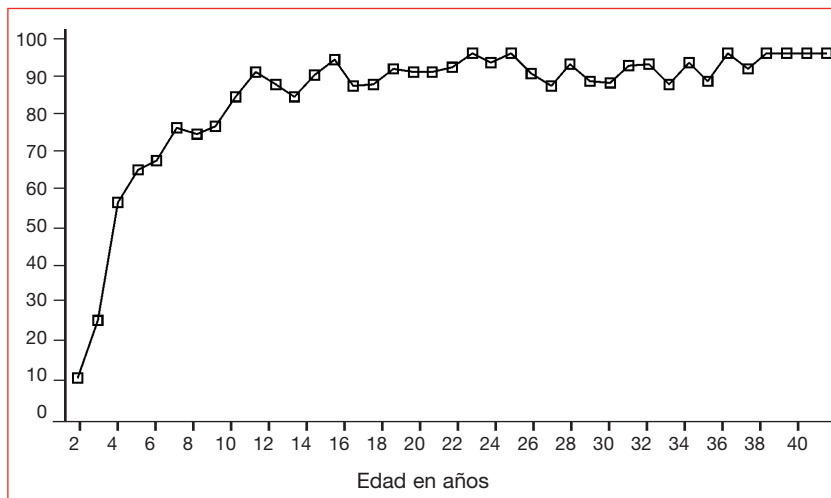
**Tabla 2. Incidencia casos y tasas obtenidas durante los años 1997 a 2003. EDO y RMC**

Año	EDO		RMC	
	Casos	tasas (por 100.000)	Casos	tasas (por 100.000)
1997	44.510	886	1.353	1282
1998	28.639	570	1.017	959
1999	51.150	1018	1.480	1395
2000	33.567	668	1.052	997
2001	36.850	733	1.274	984
2002	45.548	839	1.449	1.365
2003	37.986	686	1.056	1.462

Durante el año 2003, la RMC ha notificado 1.056 casos de varicela, que corresponde a una tasa de incidencia estimada de  $1.462,85/10^5$  habitantes.

EDO: Enfermedades de Declaración Obligatoria. RMC: Red de Médicos Centinelas

**Figura 1. Tasas por 100.000 habitantes en la Comunidad de Madrid y en España de 1998 a 2004, según edad**



Fuente: Salud Pública de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM).

**Tabla 3. Seroprevalencia de anticuerpos frente a varicela por grupos de edad**

Edad	N	%	LI	LS
2-5 años	279	44,2	38,5	50,1
6-10 años	308	80,5	74,9	85,1
11-15 años	310	93,8	89,9	96,3
16-20 años	313	93,9	90,1	96,2
21-30 años	317	95,8	93,2	97,4
31-40 años	302	97,4	94,7	98,7
Total	1829	90,9	89,1	92,4

N: número de participantes

LI y LS: límites inferior y superior del intervalo de confianza

## Clínica

La infección primaria por VVZ se manifiesta, tras un periodo de incubación de 11-21 días, en forma de varicela. En niños sanos, inmunocompetentes, la enfermedad suele ser leve, con un rash máculo-vesículo-costroso pruriginoso de distribución centrífuga, acompañado de febrícula y escasas o moderadas manifestaciones sistémicas que tienden a la curación en 7-10 días. Esta forma clínica es la más frecuente.

La importancia de esta enfermedad radica fundamentalmente en la aparición de complicaciones, más frecuentes en lactantes menores de 1 año, en adolescentes, adultos y en sujetos inmunodeprimidos; en estos últimos las complicaciones aparecen en una tercera parte de los casos, con una mortalidad no despreciable. Se estima que el 15% de los casos de varicela presentan algún tipo de complicación. Hay grupos de poblaciones con alto riesgo de padecer varicela complicada (tabla 4), con predominio de diseminaciones sistémicas del virus con afectación pulmonar y del Sistema nervioso central, que condicionan una alta tasa de morbi-mortalidad, a pesar de tratamientos antivirales correctos.

Las complicaciones más frecuentes son las cutáneas, secundarias a sobreinfecciones bacterianas de piel y tejidos blandos producidas en su mayor parte por *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, com-

**Tabla 4. Pacientes de riesgo de contraer una varicela complicada**

Niños con riesgo de varicela complicada grave
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adolescentes mayores de 14 años.</li> <li>• Lactantes menores de 1 año.</li> <li>• RN de madres con varicela durante el periodo perinatal.</li> <li>• Inmunodeficiencias congénitas.</li> <li>• Niños con enfermedades cutáneas o pulmonares crónicas.</li> <li>• Niños con tratamientos crónicos con salicilatos.</li> <li>• Casos secundarios de varicela.</li> <li>• Inmunodeficiencias adquiridas: VIH, Tumores, Leucosis.</li> <li>• Transplantados, Malnutrición</li> <li>• Tratamientos sistémicos con corticoides.</li> </ul>

plicaciones neurológicas y respiratorias, siendo más frecuentes en pacientes mayores de 15 años. La varicela constituye la causa más frecuente de muerte en niños por enfermedades prevenibles por vacunas y la mayoría no pertenece a grupos de riesgo por situaciones de inmunodeficiencia. La tasa de mortalidad es mayor en niños menores de 1 año (6/100.000 habitantes) y mayores de 30 años (25/100.000 habitantes). El riesgo de muerte en mayores de 20 años es sensiblemente mayor que en niños.

Tras la primera infección por VVZ se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral y celular que inhibe la replicación viral quedando el VVZ en situación latente en los ganglios dorsales, que en situaciones en las que desciende la inmunidad celular pueden reactivarse, dando lugar al Herpes-Zóster, caracterizado por lesiones vesiculares de distribución en 1-3 dermatomas sensitivos, a veces acompañado de neuralgia y que suelen presentar pocos síntomas sistémicos. Es más frecuente en personas mayores y en sujetos inmunodeprimidos.

### **Vacuna frente al virus varicela-zóster**

La vacuna de virus vivos atenuados (Oka) fue desarrollada por Takahashi en 1974. Desde 1986 se autorizó su uso en Japón inicialmente sólo para pacientes inmunodeprimidos y desde 1988 se autorizó su uso sistemático en niños. En Europa se autorizó su uso en pacientes inmunodeprimidos en 1984. En EE.UU. la vacuna está autorizada desde



1995 para la vacunación sistemática en niños y adultos susceptibles (tabla 5). Desde 1996 se halla registrada para su uso en niños sanos en Suecia y desde agosto del 2004 para vacunación universal en Alemania. Las indicaciones oficiales de Varilrix en nuestro país según recoge la ficha técnica se reflejan en la tabla 6.

**Tabla 5. Indicaciones de la vacuna de la varicela en EE.UU. 1995**

- Vacunación universal todos los niños 12-18 meses.
- Vacunación de todos los niños de 18 meses a 13 años que no tengan historia previa de varicela.
- Mayores de 13 años susceptibles.
- Contactos familiares, susceptibles, de población de alto riesgo.
- Mujeres no embarazadas en edad fértil.
- Personal de alto riesgo (sanitario, guarderías).

**Tabla 6. Indicaciones de la vacuna Varilrix en España**

- Inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos ( $\geq 13$  años) seronegativos para el virus de la varicela-zóster y que, por lo tanto, tienen riesgo de desarrollar varicela.
- En el caso de profilaxis post exposición o de una emergencia médica la vacuna podrá administrarse a sujetos con historia negativa de varicela, siempre bajo estricto control médico.
- Inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos sanos.

## COMPOSICIÓN

Es una vacuna de virus vivos atenuados, procedentes de la cepa Oka aislada del líquido de las vesículas de un niño sano de 3 años de edad apellidado Oka. Dicha vacuna fue atenuada por pases seriados de la misma 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 MCR-5). Todas las vacunas aprobadas contienen al menos 1.350 unidades formadoras de placa (UFP)/dosis de 0,5 ml, así como trazas de neomicina en sus composiciones.

## INMUNOGENICIDAD

La vacuna de la varicela es muy inmunógena. Tras la vacunación se origina inmunidad humoral y celular tan precozmente que incluso su administración durante los primeros 5 días después del contacto puede prevenir la enfermedad debido a que el virus se replica inicialmente en mucosa respiratoria alta y a los 4-6 días causa una viremia seguida de enfermedad, paso que podría evitarse con la administración de la vacuna.

La inmunidad humoral se inicia en los primeros 4 días, obteniéndose niveles pico de anticuerpos (Ac) a las 4-8 semanas, que permanecen altos durante meses. Estos niveles protectores son 30 veces inferiores a los producidos por la infección natural. La inmunidad celular desarrollada es efectiva y precoz, siendo los test cutáneos positivos a los 4 días de la inmunización en el 50% de los vacunados, de 7 a 9 días antes del desarrollo de los anticuerpos neutralizantes. La inmunidad post-vacunal está ligada a la edad y al estado inmunitario de la persona vacunada, es más inmunógena en niños sanos que en adultos e inmunodeficientes.

En niños sanos es altamente inmunógena (95%). La tasa de seroconversión obtenida, determinada con la prueba gp-ELISA (seropositividad  $>0,3$  U FAMA) después de la administración de una dosis de vacuna fue del 97% alcanzando títulos de Ac mayores o iguales a 5 U FAMA, el 76%. De todos los niños vacunados, un 90% mantenían títulos de Ig G iguales o superiores a 3U FAMA a los 4-6 años de la vacunación.

Estudios de seguimiento realizados en Japón que evalúan la inmunogenicidad a largo plazo en niños sanos vacunados desde 1976 y que demuestran tasas de anticuerpos a los 10 años del 97%.

Los adultos y adolescentes inmunizados con la vacuna de la varicela desarrollan una tasa de seroconversión menor que los niños sanos. En la población sana adolescente y adulta vacunada, la tasa de seroconversión medida con la prueba FAMA fue del 78% después de una dosis y del 99% al administrar una segunda dosis a las 4 a 8 semanas.

Los estudios de inmunogenicidad realizados en inmunodeprimidos demuestran una menor eficacia de esta vacuna. Los estudios realizados en niños leucémicos en remisión obtienen unas tasas de seroconversión entre el 84% y el 88%. De forma prospectiva se han realizado estudios del mantenimiento de seroconversión. El estudio del grupo de Varicella

Vaccine Collaborative Study del National Institute of Health sobre 575 niños leucémicos en remisión vacunados en E.E.U.U. y Canadá con dos dosis de vacuna en un intervalo de 3 meses, demuestra que la tasa de seroconversión global después de la primera dosis es del 82% y del 95% tras la 2ª dosis. A los 11 años se comprueba que el 13% de los vacunados que seroconvirtieron inicialmente, se han seronegativizado.

## **EFICACIA**

Cuando se analiza la protección que esta vacuna confiere se observa que es elevada, tanto en niños sanos como inmunodeficientes. Estudios de seguimiento realizados en hermanos vacunados obtienen que después del contacto intrafamiliar con el VVZ, el número de casos de varicela secundarios es de un 12%. En niños leucémicos la protección es equiparable a la obtenida en niños sanos. Aunque no siempre previene la enfermedad, si es más atenuada y se puede cuantificar por el número de vesículas cutáneas, una media de 26 vesículas en adultos vacunados y 103 en leucémicos, comparado con 250-500 observadas en pacientes no inmunizados que padecen la enfermedad. Se ha observado que la vacuna es protectora aunque no se produzca seroconversión tras la misma, el rango de ataque de niños leucémicos vacunados y que no seroconvirtieron fue del 30% versus 80-90% en sujetos sin vacunar.

En el estudio publicado sobre la efectividad de la vacuna en EE.UU. desde su inclusión en el calendario vacunal, se muestra una efectividad del 85% frente a cualquier forma de enfermedad y un 100% frente a las formas moderadas severas de la misma.

Del 1 al 5% de los niños vacunados desarrollan cada año, tras contacto con un caso índice, una forma leve de infección con menos de 50 lesiones y poca afectación sistémica.

## **EFICIENCIA**

La varicela es considerada como una enfermedad benigna de la infancia, con un elevado coste sociosanitario. La mayoría de los estudios coste/beneficio estiman que los beneficios económicos obtenidos con la prevención de la enfermedad, superan a los costes causados por el manejo de la enfermedad, con una relación estimada de 1/6 cuando se incluyen tanto los costes directos (coste del diagnóstico, y costes del tra-

tamiento de los casos y de sus complicaciones), como los indirectos (pérdida de escolaridad y pérdida de días de trabajo de los padres).

En nuestro país, Díez-Domingo et al en su estudio realizado durante el año 2001, en 58 Centros de Atención primaria de 17 Comunidades Autónomas Españolas, sobre más de 600 sujetos afectados de varicela, demuestra una relación coste/beneficio positiva de la vacunación.

## EFECTIVIDAD

Los índices de morbi-mortalidad referentes a la varicela descendieron drásticamente en los estudios post comercialización, como demuestra el estudio llevado a cabo en tres regiones de EE.UU. durante 6 años, comprobando una reducción marcada del número de hospitalizaciones. La disminución era patente a todas las edades, pero más significativa en el grupo de edades entre 1 y 4 años.

El porcentaje de hospitalizaciones por causa de la varicela por 100.000 habitantes según Varicella Active Surveillance Project (VASP) 1995-2002, descendió de 3,5/100.000 en 1997, a 0,5/100.000 en el año 2002. Así mismo el número de casos de varicela en 6 estados de la Unión descendió de 80.000 casos en el año 1995, a cerca de 10.000 en el año 2002, con una reducción estimada del número de casos del 85% y una cobertura vacunal del 80%. La mortalidad, debida a la varicela, descendió en EE.UU., de 120 casos en 1995 a menos de 40 en el 2001.

La efectividad de la vacuna se halla influenciada por una serie de factores que podrían incrementar los fallos vacunales como: tratamiento con esteroides, edad de vacunación menor de 12 meses, periodo prolongado desde la vacunación, intervalo vacunal con la vacuna triple vírica menor de 4 semanas, entre otros.

## SEGURIDAD E INTERACIONES

La vacuna frente a la varicela es una vacuna generalmente bien tolerada, tanto en sujetos sanos como en inmunodeprimidos, y en donde las reacciones adversas son, generalmente, locales y de corta duración. En ocasiones pueden presentar mayor severidad: abscesos en el lugar del pinchazo, linfadenitis, edemas que sobrepasan las articulaciones más próximas y que en ocasiones exigen ingreso hospitalarios.

También pueden aparecer reacciones sistémicas como exantemas leves a los 5-26 días de la vacunación acompañadas de fiebre, que en niños sanos aparecen en el 3-5% de los casos, y en adultos y adolescentes en el 8%. En caso de exantemas con más de 50 lesiones y una duración superior a los 7 días deben ser tratados con aciclovir oral o intravenoso.

Teratogenicidad de la vacuna. Tras la vigilancia de 92 embarazadas a las que se administró de forma inadvertida la vacuna, no se describió ningún caso de varicela congénita. Aún así, se recomienda evitar el embarazo al menos en los tres meses siguientes a la administración de la vacuna.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas corresponden a exantemas seguidas por dolor e inflamación en el lugar de la inyección. La gran mayoría de las reacciones adversas asociadas con la vacunación, son ligeras, siendo raros los cuadros severos.

Los exantemas variceliformes que aparecen en las 2 primeras semanas tras la vacunación, se consideran secundarios a la infección, por el virus salvaje, mientras que los que aparecen después de la 2ª semana de vacunación se consideran producidos por el virus de la vacuna. Es muy rara la aparición de Herpes Zóster. Una varicela postvacunal aparece en un pequeño porcentaje de vacunados.

## INDICACIONES

Las indicaciones de la vacuna de la varicela varían según el país, en unos se ha adoptado la estrategia de la vacunación universal como en EE.UU. y las recogidas en la tabla 5. En otros países se ha adoptado la vacunación universal a los 12 meses: Canadá, Alemania, Uruguay, Sicilia (Italia). En España, la vacuna Varilrix está más restringida, autorizada e indicada para adolescentes, adultos seronegativos y personal con riesgo de padecer varicela grave y sus contactos (tabla 6). El preparado Varivax tiene indicación en ficha técnica para niños sanos a partir de los 12 meses (tabla 7).

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La pauta de administración varía según la edad. En niños menores de 13 años se administrará una sola dosis de 0,5 ml de forma subcutánea

**Tabla 7. Indicaciones de la vacuna Varivax, según ficha técnica**

- Inmunización activa para la prevención primaria de la varicela en individuos de edad igual o superior a los 12 meses.
- También puede administrarse a individuos susceptibles expuestos a varicela.
- La vacuna administrada 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 de la exposición pueden modificar el curso de la infección.

y en mayores de 13 años 2 dosis de 0,5 ml subcutáneas separadas 1-2 meses. Una vez reconstituida la vacuna debe administrarse lo antes posible (<30 minutos), ya que si no puede inactivarse. Se puede utilizar la vía intramuscular, no la intravenosa ni la intradérmica. Esta vacuna puede administrarse conjuntamente con otras vacunas de virus vivos, como la vacuna triple vírica, y puede asociarse a ella constituyendo la vacuna tetravírica de comercialización en un futuro próximo. Se puede administrar en el mismo acto vacunal con la vacuna Triple vírica en lugares anatómicos diferentes; si no se administran de forma simultánea, deberá distanciarse su aplicación en al menos al menos 4 semanas.

## CONTRAINDICACIONES

La vacuna está contraindicada en inmunodepresiones graves, como infección por VIH, inmunodeficiencias congénitas, leucemia linfoblástica aguda (LLA), quimioterapia de inducción y tratamiento con corticoides a dosis altas. En situaciones de inmunodepresión, la administración de vacunas con virus vivos atenuados podría desencadenar una enfermedad grave, por lo que es preferible evitar la vacuna.

Pacientes en tratamiento con esteroides a dosis superiores a 2 miligramos/Kg de prednisona o equivalentes durante dos o más semanas, no deben vacunarse hasta pasados tres meses desde la suspensión del tratamiento. Cuando las dosis sean más bajas el periodo de suspensión de tratamiento no deberá ser mayor de 2 semanas.

Niños en tratamiento con inmunosupresores deberán esperar tres meses de la finalización del mismo para poder ser vacunados.

Los pacientes en tratamiento con salicilatos que entren en contacto con el virus de la varicela pueden padecer el síndrome de Reye, motivo por lo cual, aunque no se ha descrito ningún caso relacionado con la vacuna, se recomienda no administrar salicilatos durante las seis semanas siguientes a la administración de la vacuna. En aquellos niños que reciben salicilatos como terapia durante un tiempo prolongado y entren en contacto con el virus VVZ, se deberá analizar el riesgo de la exposición al virus y la posibilidad de desarrollar síndrome de Reye en cuyo caso el CDC recomienda la vacunación ya que el riesgo de este síndrome es mayor ante el virus salvaje que ante el vacunal.

La administración reciente de inmunoglobulinas interfiere con la inmunogenicidad de la vacuna, por lo que es recomendable posponer esta vacunación durante un tiempo razonable, que dependerá del tipo de preparados y de su vía de administración. Lo mismo ocurre con las transfusiones de sangre u otros hemoderivados (ver capítulo 3.g. de inmunización pasiva).

Durante el embarazo está contraindicada esta vacuna como lo están otras vacunas de virus vivos, a pesar de que no se conoce teratogenicidad en embarazadas vacunadas inadvertidamente. Si se vacuna al entorno de la mujer embarazada susceptible, no hay que aislar al vacunado, salvo que sea un sujeto inmunodeprimido y pueda desarrollar un exantema vacunal que contagie a la embarazada.

Personas que padezcan una enfermedad aguda con fiebre alta deberán posponer la vacunación hasta el restablecimiento de la misma.

Los individuos alérgicos a la neomicina y gelatina, si han sufrido una reacción de anafilaxia con estos preparados, no deben vacunarse, o lo deben hacer en un entorno hospitalario. No hay contraindicación para los niños que han tenido reacciones alérgicas leves como la dermatitis de contacto.

Las contraindicaciones de la vacuna frente al virus de la varicela-zóster se resumen en la tabla 8.

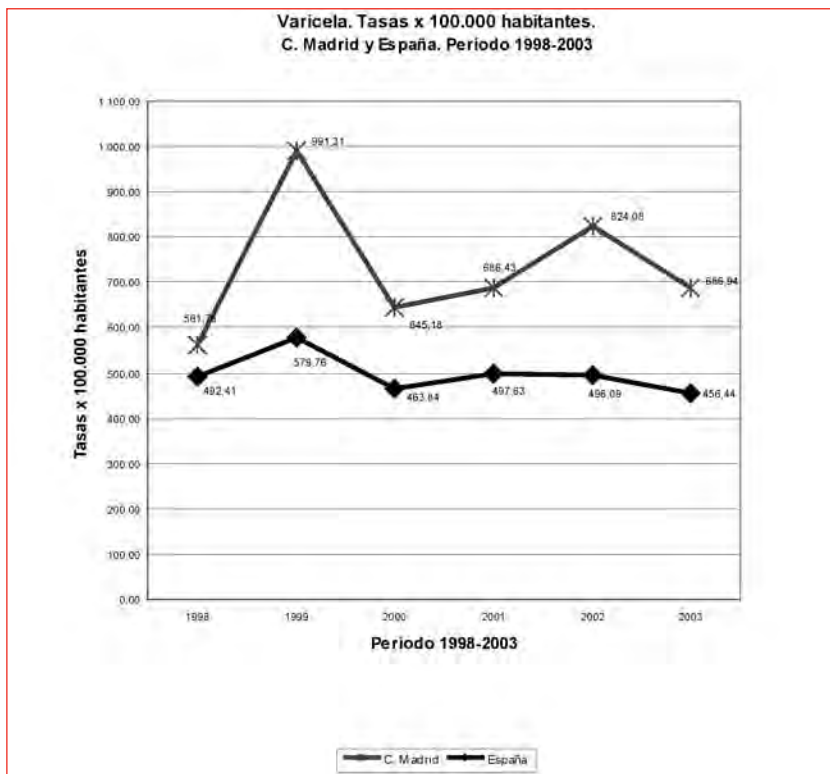
## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO.**

La vacuna de varicela debe ser conservada en nevera entre 2 °C y 8 °C preservando la cadena de frío. La vacuna debe ser empleada inmediatamente después de su reconstitución. Si no se emplea inmediata-

**Tabla 8. Contraindicaciones de la vacuna antivariicela**

- Reacción anafiláctica a neomicina o gelatina (no dermatitis de contacto).
- Inmunodeprimidos graves: inmunodeficiencias congénitas, VIH, LLA, quimioterapia en inducción, tratamiento corticoideo dosis altas (>2mg/kg/d).
- Tratamiento crónico con salicilatos.
- Embarazo.
- Niños en contacto con embarazadas susceptibles a varicela.
- Administración reciente (<5 meses) de inmunoglobulina humana o hemoderivados.
- Enfermedad aguda intercurrente.

**Figura 2. Seroprevalencia de anticuerpos frente a varicela por año de edad. Informe Varicela en la Comunidad de Madrid Año 2003**





mente no deben pasar más de 90 minutos en nevera a temperatura de (+2 °C - +8 °C). La vacuna una vez reconstituida no debe congelarse.

### VACUNAS FRENTE A VARICELA COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

Las características de las vacunas comercializadas en España están representadas en las tablas 9 y 10

**TABLA 9: Vacunas frente a la varicela existentes en nuestro país**

Nombre Comercial (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación/ Administración	Conservación (validez)	Esquema vacunación
Varivax Sanofi Pasteur MSD	Atenuada Liofilizada Cepa Oka	1.350-1.500 UFP Subcutánea	Liofilizada Dosis(0,5 ml) V. subcutánea Vial Monodosis	+2/+8 °C (18 meses)	< 13 años 1 dosis >13 años e inmu- nodeprimidos: 2 dosis separadas 4-6 semanas
Varilrix GlaxoSmithKline	Atenuada. Liofilizada Cepa Oka	10 <sup>3.3</sup> UFP >1.995 UFP Subcutánea	Liofilizada Dosis(0,5 ml) V. subcutánea Vial. Monodosis	+2/+8 °C (24 meses) no la afecta congelación	<13 años 1 dosis >13 años e inmu- nodeprimidos: 2 dosis separadas 4-6 semanas

**Tabla 10. Vacunas de la varicela no disponibles en nuestro país**

Nombre Comercial	Tipo de vacuna	Composición Administración	Característica/ Indicaciones	País donde está disponible	Conservación	Esquema vacunación
Varivax Sanofi Pasteur MSD	Atenuada Liofilizada Cepa Oka	1.350-1.500 UFP Subcutánea	Eficaz/segura Indicada en niños sanos.	EE.UU. Canada	-15 °C Durac. 18 m	<12 años: 1 dosis >12 años: 2 dosis
Vacuna Varicela BIKEN	Atenuada Cepa Oka	1.400 UFP	Eficaz y segura Indicada en niños sanos >1 año y 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

## Bibliografía

- Advisory Committee Statement (ACS), National Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of varicella virus vaccine. Canada Communicable Diseases Report. 1999; 25 (ACS-1) 1-14.
- Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, Tsuzuki K, Ito S. Varicella. Experience and Reason: Twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. Pediatrics. 1994; 94: 524-6.
- Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Outbreak of varicella among vaccinated children. Michigan 2003. MMWR 2004; 14: 389-92.
- Center of Diseases Control and Prevention (1999). "Prevention of Varicella". Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*: 1999, 48 (No.RR-11): 1-36.
- Declaración de Comité consultivo (ACS) del National Advisory Committee on Immunization (NACI). Actualización sobre la Varicela. Canada Communicable Disease Report. (CCDR). 2004; 30 (CS-1:1-14).
- Decline in Annual Incidence of varicella-Selected States, 1990-2001. MMWR. 2003; 52(37): 884-5.
- Díez Domingo J, Aristegui J, Calbo F, González-Hachero J, Moraga F, Peña Guitián J, Ruiz Contreras J, Torrellas A. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. *vaccine* 2003; 21: 3236-3239.
- Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: use in immunocompromised children and adults. Pediatrics 1986; 78 (Suppl): 757-762.
- Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 32(2): 132-137.
- La Russa P, Steimberg SP, Shapiro E, Vazquez M, Gershon AA. Viral strain identification in varicella vaccinees with disseminated rashes. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 1037-9.

- Paswell JH, Hemo B, Levi Y, Ramon R, Friedman N, Lerner-Geva I. Use of a computerized database to study the effectiveness of a attenuated varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 24: 221-6.
- Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP, Bart KJ, Hinman AR. A benefit-cost analysis of a childhood vaccination programme. *Postgrad Med J* 1985; 61: 17-22.
- Quián J, Romero C, Dallórso P, Gerisola A, Breuer T, Verstraeten T. The impact of varicella universal mass vaccination in Uruguay in 2002. 11th ICID 2004 Cancún. *Inten J Infect Dis.* 2004; 8 (Suppl 1): 227.
- Rentier B, Gershon AA, and members of the European working Group of Varicella (Eoro Var). Consensus: Varicella vaccination of healthy children. A challenge for Europa. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 379-89.
- Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, Maupin TJ et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 2000.. *JAMA.* 2002; 287: 1.211-2.
- Takahashi M, Otsuka T, Okono Y, Asano Y, Yazaki T, Isomuro S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974, 2: 1288-90.
- Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein C, Steinberg SP, Shapiro ED. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA.* 2004; 291: 651-5.
- Vesikari T, Ohrling A, Baer M, Delem A, Bogaerts H, Andre F. Evaluation of live attenuated varicella vaccine (Oka/RIT strain) and combined varicella and MMR vaccination in 13-17 month-old children. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 1051-1057.
- Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1.409-15.
- Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG, Krause PR. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccina. *JAMA.* 2000; 284: 1271-9.

## 6.1. Enfermedad neumocócica

ALFONSO DELGADO RUBIO  
FERNANDO DE JUAN MARTÍN

### Introducción

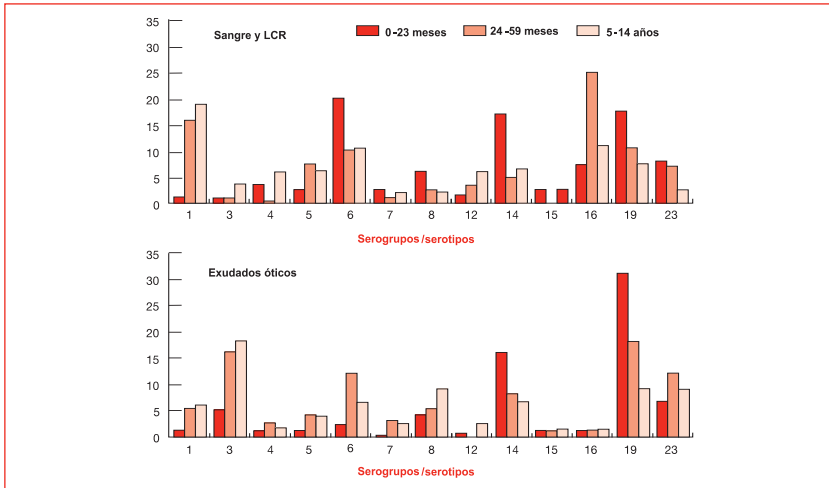
Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, tanto en el niño como en las personas mayores, constituyen en la actualidad una importante causa de morbi-mortalidad, incluso en los países desarrollados. La infección neumocócica presenta un interés creciente porque su alta incidencia se mantiene elevada a pesar de la antibioterapia, debido, en gran parte, al elevado porcentaje de neumococos resistentes a penicilina y/o a otros antibióticos.

### Agente etiológico

*S. pneumoniae* es un coco Gram-positivo, encapsulado, que se dispone en parejas. La cápsula dificulta que sea fagocitado por los polimorfonucleares y macrófagos. Es anaerobio facultativo, inmóvil y no forma esporas. Otro aspecto fundamental está representado por la gran cantidad, más de 90, de serotipos de neumococo existentes, los cuales presentan diferencias en cuanto a capacidad antigénica, virulencia, poder de colonización, características epidemiológicas y resistencias a los antibióticos. Por otra parte la distribución de los serotipos varía en función de la edad del individuo, momento considerado, área geográfica, cuadro o forma clínica a la que da lugar y sensibilidad a los antibióticos.

En un estudio realizado en España, en el Instituto Carlos III, sobre 16.406 neumococos provenientes de Centros Hospitalarios de distintas CC.AA. de nuestro país, los serotipos más frecuentemente aislados fueron: 19, 6, 3, 23, 14 y 9. La distribución de los serotipos tanto en las formas de ENI como no invasoras en niños y adultos en España, muestran ciertas diferencias (figura 1).

**Figura 1. Distribución de los serotipos de neumococo en niños según la edad, en España (según Casal J. Instituto Carlos III. Madrid)**



## Epidemiología

El único reservorio del neumococo es el hombre y habitualmente coloniza las vías respiratorias altas especialmente de niños y adolescentes. Entre los factores de riesgo para ser portador nasofaríngeo se incluyen la edad inferior a 2 años, presencia de hermanos menores en casa, consumo previo de antibióticos y asistencia a guardería. Existen una serie de patologías que, sin duda alguna, predisponen a la infección neumocócica, entre las que debemos considerar déficits inmunológicos, enfermedades crónicas, fistulas del LCR, hemoglobinopatías, asplenia congénita o adquirida, enfermedades malignas, etc.

## MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El neumococo se transmite de persona a persona a través de las secrecciones. *S. pneumoniae* forma parte de la flora habitual de la nasofaringe en individuos sanos. Como hemos mencionado anteriormente el estado de portador es frecuente en la población infantil. No se conoce el periodo de trasmisión, probablemente dure mientras se mantenga el

estado de portador. Es posible que desaparezca a las 24-48 horas de recibir tratamiento antibiótico adecuado.

### PERIODO DE INCUBACIÓN

No se conoce con exactitud, se supone que su duración es de 24 a 72 horas.

### RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Otro gran problema que plantea la infección neumocócica en la actualidad es la presencia de resistencias a los antibióticos. Este fenómeno se observa especialmente en la última década en países como Sudáfrica, Hungría, España, Pakistán, Israel, Islandia, Francia, Hawai, Polonia, etc. Un estudio realizado por Liñares y cols, en España, entre enero de 1979 y diciembre de 1990 constató que en este periodo de tiempo la resistencia a penicilina pasó del 4,3% al 40%. Por último, Oteo y cols, refieren las resistencias a antibióticos de *S. pneumoniae* aislados en sangre y LCR en España con datos aún más recientes: más del 50% tenían algún grado de resistencia a penicilina; cerca del 20% a cefotaxima; y por encima del 40% a eritromicina

### INCIDENCIA MUNDIAL

El neumococo constituye un germen de gran importancia tanto en la patología del adulto como del niño. En EE.UU., por ejemplo, el 10-25% del total de las neumonías están producidas por el neumococo. La incidencia de bacteriemia es del 15-19/100.000 personas/año, originando estos cuadros más de 40.000 muertes anuales en ese país. Por otra parte se calcula que a los 3 años, más del 29% de los niños han tenido uno o más episodios de otitis media aguda por *S. pneumoniae*, lo que supone unos 24 millones de visitas médicas al año en EE.UU.

### INCIDENCIA EN ESPAÑA

Hasta hace poco los datos sobre la frecuencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI) en España eran escasos, al ser un proceso no incluido entre las enfermedades de declaración obligatoria. Sin embargo la incidencia de ENI, definida como aislamiento de neumococo en cual-

quier líquido corporal habitualmente estéril, es de 174/100.000 niños menores de 2 años en Gijón, 93 en el País Vasco y Navarra y 79 en Sabadell. Estas cifras son superiores a otras previamente comunicadas y muy similares a las publicadas en EE.UU. Además ya disponemos de datos del Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica, que es aproximadamente el doble de frecuente de lo que se estimaba, siendo su incidencia real en niños menores de 2 años de 13,13 casos por 100.000 niños/año, cifra que se incrementa hasta 17,75 en los menores de 12 meses.

## Enfermedad neumocócica

El neumococo puede dar lugar a infecciones localizadas tales como otitis media aguda (OMA) o sinusitis, o bien a formas de ENI, como meningitis, sepsis o bacteriemia principalmente.

La sepsis fulminante por *S. pneumoniae* es un cuadro temible, con una mortalidad extraordinariamente elevada que en alguna serie se aproxima al 90%. Se encuentra habitualmente en los sujetos esplenectomizados, pero no es rara en el recién nacido y puede observarse incluso en niños normales.

## Vacunas frente a *S. pneumoniae*

En el momento actual se dispone de la vacuna polisacárida neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23v) y de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v).

### ■ VACUNA NEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA 23-VALENTE (VNP23V)

#### COMPOSICIÓN

La vacuna VNP23v está constituida por 23 serotipos de neumococos, conteniendo 25 microgramos de polisacárido capsular de cada uno de estos serotipos. Contiene los serotipos siguientes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7E, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12E, 14, 15B, 17E, 18C, 19A, 19E, 20, 22E, 23F y 33E. Se trata de una vacuna muy compleja por la cantidad de serotipos que incluye. En España más del 92% de los serotipos aislados en las infecciones neumocócicas graves están incluidos en la VNP23v.

## INDICACIONES

En la tabla 1 se recogen las recomendaciones de la VNP23v en niños mayores de 2 años, según el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP).

**Tabla 1. Indicaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría**

La vacunación contra el neumococo en niños debería ser considerada en niños mayores de 2 años en las siguientes situaciones:

1. *Manifiestamente indicada (eficacia demostrada)*
  - Enfermedad pulmonar crónica del tipo fibrosis quística o enfisema pero no asma
  - Enfermedad cardiovascular crónica
  - Enfermedad hepática crónica (cirrosis hepática)
  - Diabetes mellitus
  - Drepanocitosis
  - Asplenia anatómica o funcional
  - Fístula de LCR
2. *Potencialmente útil pero también indicada (menor inmunogenicidad)*
  - Insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico
  - Infección por VIH asintomática o sintomática
  - Inmunodeficiencias; incluidas las primarias de tipo humoral, combinadas, déficit de complemento y el empleo prolongado de corticoides
  - Neoplasias sólidas y hematológicas
  - Trasplantados de órganos sólidos y progenitores hematopoyéticos
3. *Valoración individualizada (estudios no realizados)*
  - Encefalopatías
  - Enfermedades neuromusculares
  - Conectivopatías

## INMUNOGENICIDAD

En los adultos la respuesta de anticuerpos tras la administración de la VNP23v se observa a las 2-3 semanas, sin embargo en los niños menores de 2 años y en los sujetos inmunodeprimidos existe una escasa respuesta de anticuerpos. Los anticuerpos capsulares inducidos tras una dosis única de vacuna antineumocócica disminuyen gradualmente a partir del primer año tras la vacunación.



## **EFICACIA**

En el adulto normal inmunocompetente, la eficacia sobre la enfermedad invasora está entre el 49 y el 91%. En relación a la neumonía no bacteriémica oscila entre la falta de eficacia y el 70%.

## **PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

Se aplicará en dosis única, un vial de 0,5 ml por vía intramuscular en el deltoides o por vía subcutánea. La revacunación está indicada en pacientes con riesgo alto de padecer enfermedad neumocócica grave, a los 3 años de la primovacunación en menores de 10 años y a los 5 años en mayores de 10 años. Produce reacciones secundarias locales importantes sólo si se administra antes de los 5 años de la primovacunación.

## **SEGURIDAD E INTERACCIONES**

El 50% de las personas que reciben la VNP23V presentan una reacción local con eritema y dolor en el lugar de la inyección. Fiebre, mialgias y reacción local se observan en más del 1% de los vacunados. Reacciones sistémicas severas tipo anafilaxia han sido excepcionalmente referidas. La seguridad de la vacuna antineumocócica en las mujeres embarazadas no ha sido evaluada por lo que en las mujeres de riesgo se debe administrar antes de la gestación.

## **CONTRAINDICACIONES**

Las generales de todas las vacunas inactivadas. No está indicada en niños menores de 2 años de edad por su escaso poder inmunógeno.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO**

La vacuna debe ser conservada entre +2 °C y +8 °C. No debe congelarse.

## **PRESENTACIONES COMERCIALES**

En España existen dos VNP23v, la denominada Pneumo-23 de Sanofi Pasteur MSD y la Pnu-Inmune de Wyeth (tabla 2).

**Tabla 2. Vacunas polisacáridas 23-valente, disponibles en España**

Vacuna / Laboratorio	Composición	Presentación	Conservación
<b>Pneumo-23/ Sanofi Pasteur MSD</b>	- Polisacáridos capsulares de 23 serotipos de neumococo con 25 mcg de cada uno de ellos - Fenol $\leq$ 1,25 mg	Líquida 0,5 ml en jeringa precargada	+ 2 °C / + 8 °C no congelar
<b>Pnu-Inmune Wyeth</b>	- Polisacáridos capsulares de 23 serotipos de neumococo con 25 mcg cada uno de ellos - Tiomersal 0,01%		

6

VACUNAS DE USO HABITUAL

### ■ VACUNA NEUMOCOCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE (VNC7v)

#### COMPOSICIÓN

La VNC7v contiene 7 serotipos de neumococo conjugados con 20 microgramos de la proteína CRM197 (variante no tóxica de toxina diftérica) y adsorbida a fosfato de aluminio (0,5 mg). Está compuesta por 2 microgramos de los serotipos 4, 9V, 14, 18C, 19F y 23 F, y por 4 microgramos del serotipo 6B, en 0,5 ml. Contiene C1Na y agua para inyección parenteral. Esta vacuna fue licenciada en Febrero de 2000 por la FDA y recomendada en junio del mismo año por la AAP y por la ACIP. La variabilidad geográfica de los serotipos plantea la validez de la vacuna en nuestro medio. En España, el porcentaje de los serotipos causantes de ENI incluidos en la vacuna es aproximadamente del 84% en niños menores de 2 años. Fue comercializada en junio de 2001. La composición de la VNC7 se recoge en la tabla 3.

**Tabla 3. Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente**

Serotipos capsulares	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F
Tamaño del sacárido	Todos son polisacáridos, excepto un oligosacárido (18C)
Proteína transportadora	CRM <sub>197</sub>
Por dosis:	
Sacárido	2 µg excepto el serotipo 6B con 4µg Dosis total = 16 µg
CRM <sub>197</sub>	20 µg
AlPO <sub>4</sub>	0,5 mg

## INDICACIONES

Las indicaciones de la VCN7v según el CAV de la AEP, se recogen en la tabla 4. Actualmente el Sistema Nacional de Salud sólo la recomienda en niños entre 2 meses y 2 años con factores de riesgo para padecer una infección neumocócica, haciendo el gasto reembolsable.

**Tabla 4. Indicaciones de la Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente**

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Todos los niños menores de 2 años</b></li><li>• <b>Niños entre 24-59 meses en las siguientes situaciones:</b> Hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, infección VIH, inmunodeficiencias congénitas humorales o celulares, déficit del complemento, trastornos de la fagocitosis. Insuficiencia renal y síndrome nefrótico. Tratamiento inmunosupresor en leucemias, neoplasias malignas y trasplantes de órgano. Enfermedades crónicas: cardiopatías congénitas especialmente cianógenas, enfermedad pulmonar crónica (excluyendo el asma) y fistulas del LCR.</li><li>• <b>Indicaciones opcionales en niños entre 24-36 meses</b> Los que acuden a guarderías y los que tienen cualquier otra situación de riesgo</li></ul>

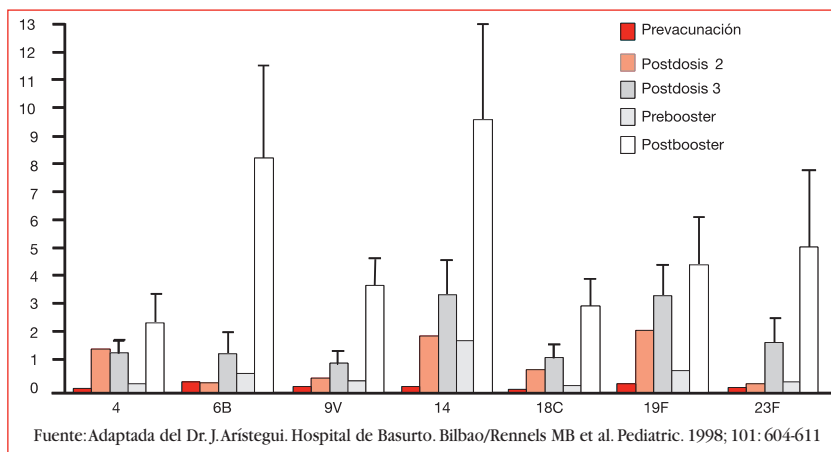
## INMUNOGENICIDAD

Esta vacuna se caracteriza por ser inmunógena en menores de 2 años; producir una respuesta de anticuerpos de alta especificidad a nivel sérico y de mucosas; y generar memoria inmunológica, que promueve una respuesta booster cuando el niño se expone ulteriormente al antígeno.

Concentraciones  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  podrían correlacionarse con protección a corto plazo y valores  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  con protección a largo plazo, si bien no puede afirmarse con seguridad. En el estudio Northern California Kaiser Permanente, todos los serotipos presentaron niveles de anticuerpos específicos por encima de 1  $\mu\text{g/ml}$  después de la dosis de recuerdo (figura 2). Probablemente sean necesarias diferentes concentraciones para cada serotipo, e incluso, también, para proteger de las distintas enfermedades neumocócicas: OMA, neumonía o enfermedad invasora.

El título de anticuerpos específicos es más elevado que el obtenido con la VNP23v. Cuando se mide la calidad de los anticuerpos, por medio de la capacidad opsonofagocítica y la afinidad por el antígeno, se observa que estos parámetros son mayores si se vacuna con la VNC7v.

**Figura 2. Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente  
Inmunogenicidad**



## EFICACIA

- La eficacia de la VCN7v ha sido demostrada en el estudio de la Fundación Kaiser Permanente sobre 38.768 niños, publicado por Black y cols en 2000.
- Eficacia sobre la ENI. En el estudio Kaiser, la eficacia para los serotipos incluidos en la vacuna fue del 97,4%; y en el análisis por intención de tratar (ITT), aquellos que recibieron por lo menos una dosis de vacuna, fue del 93,9%. Al considerar todos los serotipos responsables de la enfermedad invasora, independientemente de que estuvieran o no incluidos en la vacuna, valorando todos los casos que habían recibido por lo menos alguna dosis de vacuna, la eficacia fue del 89,1% (figura 3).
- Eficacia sobre la neumonía. Cuando en este mismo estudio se evaluó la eficacia frente a la neumonía bacteriémica se observó, en relación a los serotipos vacunales, una eficacia del 85,7% en el análisis por protocolo y del 87,5% en intención de tratar. En la prevención del primer episodio de neumonía con radiografía de tórax sospechosa de etiología bacteriana se encontró una disminución del 32,2% en el primer año de vida y del 23,4% en menores de 2 años.

- Eficacia sobre la OMA. En el estudio Kaiser Permanente la vacuna tuvo una eficacia del 7% en prevenir el número de otitis media; del 8,9% en disminuir el número de consultas; del 9,3% en otitis de repetición; y del 20,1% en evitar tubos de timpanostomía. En la prevención de otitis producida por serotipos incluidos en la vacuna la reducción fue del 66,7%. Resultados similares fueron obtenidos por Skola y cols. en Finlandia.
- Eficacia sobre portadores nasofaríngeos. Diferentes trabajos han demostrado en niños inmunizados con vacunas conjugadas una reducción significativa del número de portadores nasofaríngeos de los serotipos incluidos en la vacuna. Entre los niños asistentes a guardería la eficacia fue mayor en los de menos edad.
- Eficacia sobre neumococos resistentes. Más del 80% de los serotipos resistentes a diferentes antibióticos están incluidos en la VCN7v. Se ha observado, que el número de portadores de estos serotipos es más bajo en niños que han sido inmunizados con vacuna conjugada que los que han recibido la vacuna no conjugada. En España con la vacunación masiva con VCN7v se pasaría teóricamente de un porcentaje del 62,4% al 7,5% de cepas resistentes a penicilina y del 35,8% al 4,3% resistentes a eritromicina.
- Eficacia sobre niños prematuros y de bajo peso al nacer. En el estudio Kaiser, la eficacia protectora sobre recién nacidos de peso inferior a 2.500 g y de edad gestacional por debajo de 37 semanas fue del 100%.

## **OTROS ASPECTOS A CONSIDERAR DE LA VNC7v**

Impacto sobre la población general (efectividad). La evaluación postcomercialización de la VNC7v muestra una importante disminución de la incidencia de la enfermedad neumocócica en la población general, debida a serotipos vacunales, especialmente en niños menores de 1 año de edad (85%). Llama la atención que esta reducción es superior al porcentaje de niños que habían recibido una o más dosis de vacuna o que habían sido totalmente vacunados. Esta situación se debe a la inducción de inmunidad de grupo producida por la disminución de portadores nasofaríngeos.

Kaplan y cols encuentran resultados parecidos en un estudio multicéntrico realizado en 8 Hospitales Infantiles de EE.UU. Whitney y cols.,

basándose en datos recogidos por el Active Bacterial Care Surveillance del CDC en una población de alrededor de 18 millones de habitantes, observan una disminución de la incidencia de la ENI también en adultos que conviven con una población infantil vacunada, especialmente en los grupos de edad que tienen mas contacto con los niños.

Reemplazamiento de serotipos vacunales por no vacunales. La disminución en los portadores nasofaríngeos de serotipos incluidos en la vacuna ha dado lugar en la mayoría de los estudios, aunque no en todos, a su sustitución por serotipos no vacunales. No se conoce con exactitud la causa de este reemplazamiento. El significado clínico no está claro, aunque se plantea la duda de si esta situación puede incrementar las infecciones debidas a serotipos no incluidos en la vacuna. En el trabajo de Skola y cols se asiste a un aumento del 33% de otitis media producida por estos serotipos. Sin embargo, en el estudio Kaiser Permanente no encuentran evidencia de incremento en el riesgo de enfermedad invasora por serotipos no vacunales después de haber sido comercializada la vacuna. En otros trabajos se encuentra cierta tendencia al reemplazamiento de serotipos sin que sean resultados estadísticamente significativos. Es aconsejable el control de los serotipos causantes de ENI para valorar el posible reemplazamiento y su repercusión en la ENI.

Impacto de la vacunación sobre el manejo del niño febril sin foco aparente. El tratamiento del niño con fiebre alta, de edad entre 3 a 36 meses, sin foco aparente y con buen estado general es controvertido. Si con el uso de la VNC7v se lograra conseguir un índice de bacteriemia oculta por debajo de 0,5%, el resultado sería que las estrategias para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad deberían ser eliminadas desde el punto de vista costo/efectividad.

Ha sido demostrado el impacto que produce la vacuna sobre la reducción del consumo de antibióticos y en la disminución de infecciones respiratorias en los niños vacunados.

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis de VNC7v necesarias para una correcta inmunización dependerán de la edad del paciente, como se especifica en la tabla 5. La vacuna debe ser administrada por vía intramuscular en la cara anterolateral del muslo (músculo vasto lateral) en los lactantes o en parte superior del brazo (músculo deltoides) en los niños mas mayores.

**Tabla 5. Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente**

Pautas de vacunación		
Edad (meses)	Serie Primaria	Dosis de recuerdo
2-6 meses	3 dosis Intervalo: 4-8 semanas	1 dosis a los 12-24 meses
7-11 meses	2 dosis Intervalo: 4-8 semanas	1 dosis a los 12-24 meses
12-33 meses	2 dosis Intervalo: 8 semanas	
24-59 meses* Sanos Inmunodeprimidos	1 dosis 2 dosis Intervalo: 2 meses	

En caso de utilizar de forma secuencial VNC7v y VNP23v se pueden adoptar las siguientes actitudes:

- Si se trata de un niño previamente vacunado con la VNP23v se le administrarán 2 dosis de VNC7v, con un intervalo de 8 semanas entre ambas y al menos 2 meses después de la administración de la VNP23v.
- Si se trata de un niño previamente vacunado con la VNC7v (antes de los 2 años) se pondrá 1 dosis de VNP23v, dejando un intervalo de 2 meses entre la última dosis de VNC-7v y la VNP23v.

Sin duda alguna ambas vacunas son complementarias. Mientras la VNC7v confiere mayor protección y memoria inmunológica en niños frente a los serotipos incluidos en la misma, la VNP23v ofrece una mayor cobertura al proteger frente a un mayor número de serotipos.

La revacunación se realizará en niños con infección VIH sintomáticos y asintomáticos, inmunodeficientes, aesplénicos y afectos de drepanocitosis. Se administrará una dosis de VNP23v a los 3 años de la vacunación si la primera dosis la recibió antes de los 10 años de edad y a los 5 años si fue después de los 10 años.

## SEGURIDAD E INTERACCIONES

La VNC7v es una vacuna bien tolerada. Habitualmente solo se observan escasas y leves reacciones locales o sistémicas. Fiebre superior a 39 °C solo se detecta con una frecuencia del 2,5%. A finales de

Diciembre de 2001 se habrían administrado más de 23 millones de vacunas en EE.UU. sin que se hubieran declarado problemas importantes relacionados con la reactogenicidad.

La VCN7v se puede administrar de forma simultánea, es decir en el mismo acto vacunal, pero en lugares anatómicos y con jeringa diferente, con la práctica totalidad de las vacunas, incluidas las vacunas hexavalentes. Por el momento, no hay suficientes datos sobre la administración simultánea de vacuna hexavalente mas meningocócica C conjugada y VNC7v, se puede considerar no hacer coincidir las tres vacunas en el mismo acto vacunal.

### CONTRAINDICACIONES

Las generales de las vacunas inactivadas. No se recomienda la administración simultánea de VNC7v y VNP23v.

### CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

La vacuna debe conservarse entre +2 °C y +8 °C (en nevera) y no puede congelarse.

### PRESENTACIONES COMERCIALES

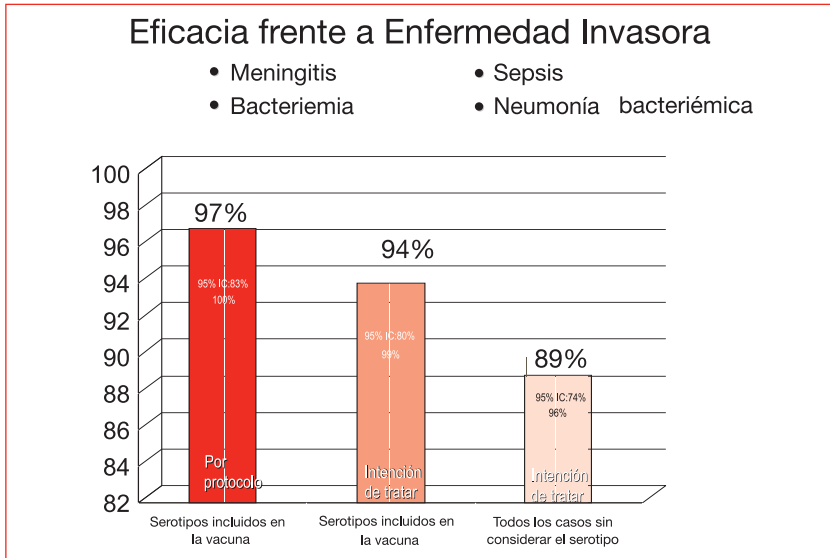
La única vacuna conjugada existente actualmente en el mercado es Prevenar de laboratorios Wyeth. Se presenta en un vial (de vidrio tipo I) con tapón de goma que contiene 0,5 ml de suspensión inyectable. El formato de un vial con jeringa se acompaña de 2 agujas, una para su eliminación y la otra para inyección.

### Otras vacunas neumocócicas en estudio

Actualmente están en fase de investigación vacunas conjugadas de 9 y 11 serotipos, así como vacunas a base de proteínas comunes, que permitirán inmunizar contra la mayoría de los serotipos de neumococo.



**Figura 6. Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente**



## Bibliografía

An Esp Pediatr 2002; 57: 301-309.

Black S, Shinefield H, Fireman B et al. 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 et al. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20: 1105-1107.

Black SB, Shinefield HR, Hansen J 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.

Bernaola E, Aristegui J, Herranz M et al. Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica del País Vasco y Navarra. Estudio de la incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasora entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra.

- Casado Flores J, Fenol A, Aristegui J et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 5-9.
- Casado A, Garcia Calvo C, Perez a et al. Incidencia de las infecciones neumocócicas en España. Revisión bibliográfica. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (Supl 1); 7-13.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 287-289.
- Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O et al. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attenddes. *Pediatr Infec Dis J* 2001; 20: 951-958.
- De Juan F Impacto de la inmunización frente a las enfermedades invasoras por neumococo: vacuna neumocócica conjugada. *An Esp Pediatr* 2002; 57(Supl 1): 24-33.
- Delgado A. Profilaxis de la infección neumocócica en Pediatría. En "Infecciones problema: Meningitis por *S. pneumoniae*". Mesa Redonda nº 3. Instituto Científico Roussel España. Barcelona. 1994.
- Hausdorff WP, Siber G, Paradico et al. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357: 950-952.
- Kaplan Sh, Mason E, Wald E, Schutze G, Bradley J, et al. Disminución de las infecciones neumocócicas invasivas pediátricas en 8 hospitales infantiles de Estados Unidos tras la introducción de la vacuna anti-neumocócica conjugada heptavalente. *Pediatrics* (Ed esp) 2004; 57: 119-26.
- Liñares J, Pallares R, Alonso et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital. Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 15: 99-105.
- Pineda V, Domingo M, Larramona H et al. Incidencia de la infección invasora por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. *Vacunas* 2002; 3: 13-17.

Whitney C, Farley M, Hadler J, Harrison L, Bennett N, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.



## Capítulo 7

### VACUNAS NO HABITUALES

7

VACUNAS NO HABITUALES

#### 7.a. Tuberculosis

GUILLERMO SOZA, CRISTINA MIRANDA  
Y ENRIQUE BERNAOLA ITURBE

#### Introducción

Una de cada 3 personas en el mundo está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* (2.000 millones). Cada año, se producen aproximadamente 8 millones de casos nuevos de la enfermedad y 2 millones de muertes asociadas, cifras superiores a las causadas por cualquier otro agente infeccioso. Esta realidad persiste a pesar de los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los Gobiernos de los países más afectados. En las dificultades para el control de la TBC, se incluye el creciente aumento de micobacterias multiresistentes a las drogas antituberculosas en uso, la co-epidemia TBC-SIDA y las dificultades operacionales en la búsqueda, diagnóstico y tratamiento centralizado de los enfermos.

Existe consenso sobre el hecho de que la vacuna preparada a partir del bacilo de Calmette y Guérin (BCG), como medida de control para la TBC, tiene un efecto marginal. Mayor impacto tiene la búsqueda y el tratamiento abreviado y directamente observado de los casos (DOTS:

Directly Observed Treatment Short Course) y la detección y control de contactos. Sin embargo, hay acuerdo en que la vacunación BCG ha disminuido la mortalidad, especialmente la debida a las formas graves en la infancia. Es precisamente en los países con alta endemia de tuberculosis donde la BCG debe seguir aplicándose. En los países con tasas bajas es discutible su utilización rutinaria, y actualmente se practica la administración selectiva a grupos de alto riesgo.

Ninguna otra vacuna exhibe las particulares características de este inmunógeno. Es la de mayor antigüedad en uso, habiendo sido administrada a más de 2.000 millones de personas, y sin embargo es la que más controversia ha generado en su aplicación.

## Agente causal

El microorganismo causante de la enfermedad es casi de forma exclusiva el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Se trata de una bacteria aerobia, resistente a la decoloración por mezclas de ácido y alcohol, por lo que se denomina ácido-alcohol resistente, y conocido desde que Koch lo descubrió a final del siglo XIX. Otras micobacterias como *M. bovis*, *M. africanum*, *M. ulcerans* se distinguen mal del *M. tuberculosis*, por lo que denomina al conjunto de ellas complejo *M. tuberculosis*. Las micobacterias atípicas producen enfermedad en el hombre de forma excepcional, con la salvedad del complejo *M. avium-intracellulare* que puede ocasionar enfermedad grave en inmunodeprimidos, en especial en infectados por el VIH.

## Epidemiología

### TRANSMISIÓN

La tuberculosis se transmite por vía aérea, al inhalar los bacilos que se encuentran en las gotitas suspendidas en el aire expulsadas por enfermos con tuberculosis pulmonar o laríngea al toser o estornudar. El reservorio del microorganismo es el ser humano, y de forma excepcional el ganado vacuno. El periodo de incubación, desde el momento de la infección hasta la aparición de la lesión primaria o de una reacción tuberculínica positiva, oscila entre 2 y 10 semanas y el tiempo que transcurre hasta que se desarrolla la enfermedad puede ser de semanas o años.

Los factores de riesgo para desencadenar la enfermedad son la edad, la malnutrición, la pobreza y la inmunodepresión, en especial la que afecta a la inmunidad celular como es el SIDA. Los niños menores de 12 meses tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad y de desarrollar formas graves.

## INCIDENCIA MUNDIAL

Se calcula que cada año enferman de tuberculosis en el mundo 8 millones de personas, sobre todo en países en vías de desarrollo, con una mortalidad de 2 millones de fallecimientos al año, de los cuales 400.000 son niños. En todos los países, incluidos los occidentales, ha habido un incremento de la tuberculosis en los últimos años a expensas de la coinfección con el VIH. Los datos referentes al año 2002 a nivel del mundo se muestran en la tabla 1. La tuberculosis latente se calcula que afecta a 1/3 de la población mundial.

En Europa, la incidencia (número de casos nuevos de TBC en un año) y la prevalencia (número de casos de TBC por cada 100.000 habitantes en una determinada fecha), han disminuido considerablemente de forma global en la última década, descendiendo hasta cifras de prevalencia menores de 20/100.000 habitantes/año en casi todos los países

**Tabla 1. Estimaciones de la incidencia y mortalidad de la tuberculosis en las regiones de la OMS, 2002**

Región de la OMS	Número de casos (miles)		Casos por 100.000 habitantes		Muertes por TBC (incluye VIH +)	
	Todas las formas	Casos bacilíferos	Todas las formas	Casos bacilíferos	Número (miles)	por 100.000 habitantes
África	2.354 (26)	1.000	350	149	556	83
Américas	370(4)	165	43	19	53	6
Mediterráneo Oriental	622 (3)	279	124	55	143	28
Europa	472 (5)	211	54	24	73	8
Sudeste Asiático	2.890 (33)	1.294	182	81	625	39
Pacífico Occidental	2.090 (24)	939	122	55	373	22
Total mundial	8.797 (100)	3.887	141	63	1.823	29

Fuente: WHO. Wdy Epidemiol Rec 2004; 79: 125.

**Figura 1. Tasa/100.000 de TBC población  
Región Europea de la OMS 2001**

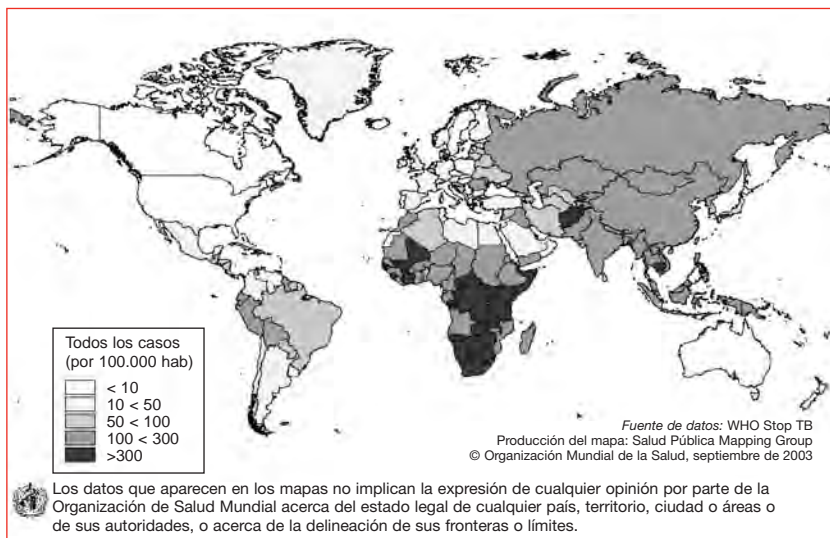


de la Europa occidental, y en menor medida en los países del centro y del este de la región Europea de la OMS (figura 1). La disminución no ha sido mayor debido a la gran inmigración procedente de países africanos, asiáticos y de América latina en los que la prevalencia de la enfermedad todavía es alta (figura 2).

### **INCIDENCIA EN ESPAÑA**

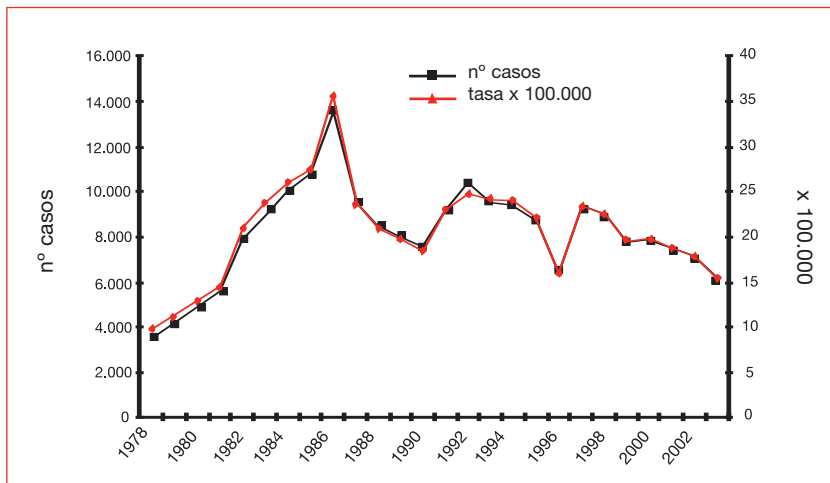
La prevalencia en España ha descendido de forma moderada (figura 3), con una clara disminución de formas graves y en especial meningitis tuberculosa (figura 4). La emigración de los últimos años ha contribuido a que la prevalencia del año 2.003, (15,9/100.000, con grandes variaciones entre CC.AA.), sea una cifra todavía demasiado elevada, en especial teniendo en cuenta la infranotificación de esta enfermedad comunicada por el Centro Nacional de Epidemiología, que demostró cifras cercanas al 35/100.000. Los grupos etarios de mayor incidencia son los adultos varones entre 25 y 34 años según los datos de este mismo organismo (figura 5).

**Figura 2. Estimación del número de casos de tuberculosis a nivel mundial, 2001**



Fuente: WHO Stop TB. World Health Organization, September 2003.

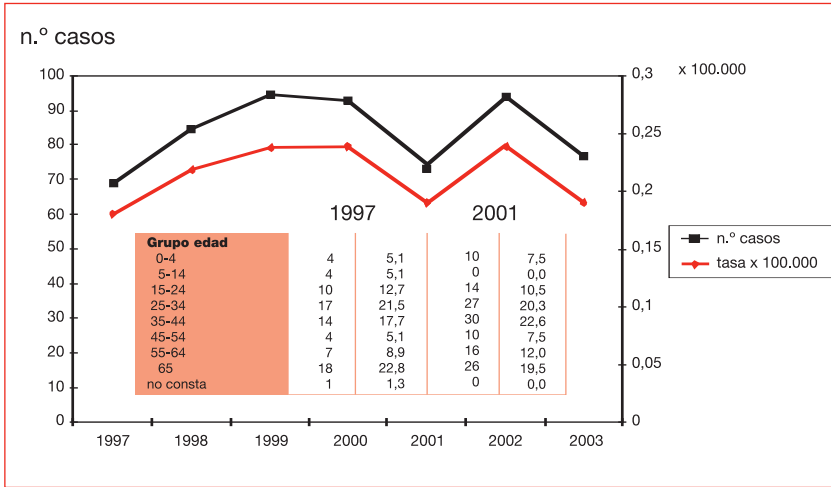
**Figura 3. Infección TBC: casos y tasas por cada 100.000 habitantes. España 1978-2003**



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

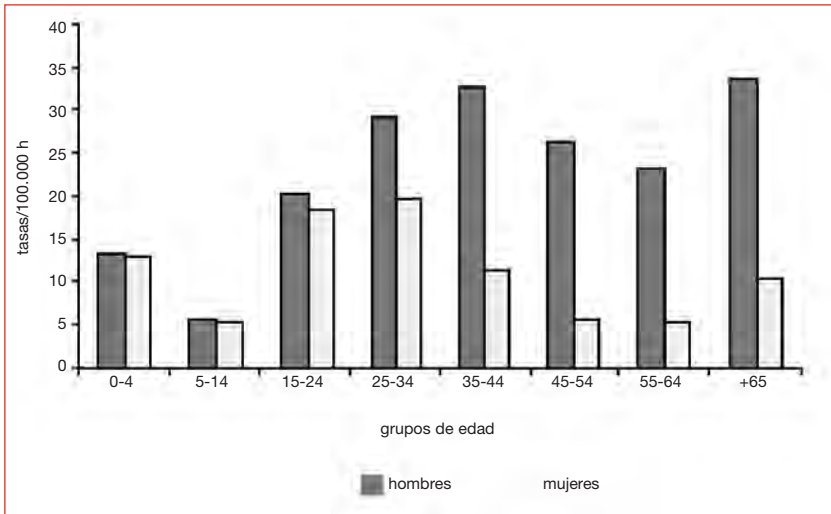


**Figura 4. Meningitis tuberculosa: casos y tasas por cada 100.000 habitantes. España 1997-2003**



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

**Figura 5. Tasa de incidencia de tuberculosis respiratoria por grupos de edad y sexo. España, 2001-2002**



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología.

## Cuadro clínico

Las formas de presentación de la enfermedad son fundamentalmente pulmonares siendo en nuestros días excepcionales otras localizaciones como la renal, intestinal, ósea y meníngea. En la edad infantil la sintomatología es muy poco específica: decaimiento, febrícula y falta de apetito unido a manifestaciones respiratorias de muy variable intensidad. En la radiografía de tórax se aprecian con cierta frecuencia imágenes de adenopatías y afectación pulmonar, con una evolución espontánea a la curación con calcificación de estas adenopatías (tuberculosis latente). En otras ocasiones la lesión primaria avanza y puede dar lugar a una neumonía o bronconeumonía con afectación o derrame pleural. En los niños es infrecuente el desarrollo de cavernas, más características de las formas pulmonares del adulto.

Para el diagnóstico de la enfermedad es fundamental la radiología de tórax y la prueba de la tuberculina. El diagnóstico microbiológico se realiza en muestras de esputo, y en los niños en jugo gástrico, visualizando los bacilos ácido-alcohol resistentes y aislando el bacilo en cultivo en medio de Lowenstein-Jensen, con el inconveniente que éste tarda en crecer de 2 a 6 semanas. En la actualidad existen métodos de cultivo con una mayor rapidez de crecimiento; las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos y las sondas genéticas permiten un rendimiento diagnóstico cada vez mayor. También estas técnicas tienen valor para el estudio de la epidemiología de la enfermedad, identificando a la micobacteria responsable de un brote o de la infección por cepas resistentes.

## Vacuna frente a la tuberculosis

A partir de la cepa original en 1921, los laboratorios de los diferentes países del mundo, han preparado sus propias vacunas. Una dosis de vacuna fresca contiene  $10^8$  bacilos/mg de BCG que proporcionan  $5 \times 10^6$  a  $45 \times 10^6$  unidades formadoras de colonias (UFC). Desde 1943 se introduce en Japón la técnica de liofilización y congelamiento que limita los cultivos permanentes. A partir de 1960, la OMS recomienda esta práctica como una manera de estabilizar los cultivos y evitar potenciales diferencias en la capacidad protectora. La primera vacuna liofilizada en Francia, del Instituto Pasteur de París, fue la cepa 1173-P2, de la cual se derivan las cepas Glaxo y Danesa.

Recientes trabajos de caracterización molecular en diferentes sub-cepas, muestran las mutaciones que han ocurrido en el tiempo, concluyendo que las sub-cepas o cepas hijas del BCG, son morfológica y genéticamente diferentes. Cincuenta y tres años en pasajes seriados han provocado profundos cambios en el genoma del BCG. Hay por lo menos 18 regiones que representan 120 genes, presentes en *M. tuberculosis* H37Rb, pero ausentes en el BCG, las proteínas codificadas por estas regiones tienen múltiples funciones, entre ellas la virulencia. Es probable que los cambios genómicos hayan disminuido la capacidad inmunogénica del BCG original. Se ha encontrado que la región RD-2 que codifica el gen MPT-64, está presente en la cepa BCG "primitiva", representada por las cepas actuales Moreau/Brasil, Tokio 172 y Russia, pero ausente en las sub-cepas derivadas del BCG Pasteur original, a partir de 1925, representada por sub-cepas Pasteur 1173-P2, Copenhague 1331 y Glaxo 1077.

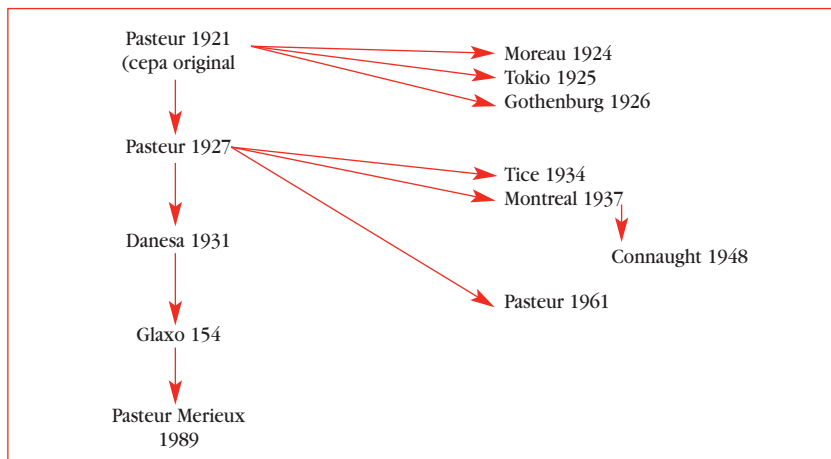
En la actualidad más de 40 laboratorios en el mundo producen vacuna BCG. UNICEF proporciona el 30% de las dosis requeridas en el mundo, especialmente para los países en desarrollo. Son sus principales proveedores Pasteur/Merieux-Connaught, Evans-Medeva y BCG-Japonesa, y las vacunas utilizadas son las siguientes: French 1173-P2, Danesa 1331, Glaxo 1077 (derivada de Danesa 1331 en 1950), de ésta, se utiliza la vacuna Merieux en Francia y la vacuna Evans del Reino Unido, y la Japonesa 172. Fuera de estas vacunas distribuidas por UNICEF, se utilizan ampliamente en diferentes partes del mundo, Moreau/ Brasil, Montreal/Canadá, Russia/Rusia y Tice/EE.UU. (figura 6 y tabla 2).

## PRESENTACIONES COMERCIALES

En España se dispone de la vacuna derivada del lote Copenhague1331 (Danesa) y cuyas características que quedan reflejadas en la tabla 3. Las vacunas BCG no se pueden combinar con otras vacunas y hay que guardar un intervalo con la administración de vacunas con virus vivos de 4 semanas.

## MECANISMO DE INMUNIDAD

No hay ninguna prueba segura que demuestre resistencia a infecciones por *M. tuberculosis* o BCG y que se relacione con la clínica. Se

**Figura 6. Árbol genealógico de Sub-cepas BCG**

Fuente: Oettinger T. et al. Tubercle Lung Dis 1999, 79: 243.

**Tabla 2. Características principales de las sub-cepas BCG en uso**

Sub-cepa	Partículas cultivables por dosis	mpt-64
Pasteur-1173 P2	37.500 - 500.000	(-)
Copenhague-1131	150.000 - 500.000	(-)
Glaxo-1077	200.000 - 1.000.000	(-)
Tokio-172	3.000.000	(+)
Russian	Desconocido	(+)
Moreau	Desconocido	(+)

Fuente: Fine PE et al. WHO Geneve, 1999.

**Tabla 3. Vacuna BCG comercializada en España**

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
<b>Vacuna BCG Pharmacia &amp; Upjohn</b>	0,075 mg de M. Boris de la cepa Danesa 1331 mínimo 2X10 <sup>6</sup> UFC Vial disolvente medio Sauton diluido 0,1 ml	Vial monodosis: 0,1 ml Vial multidosis: 2 ml Dosis. <12 meses 0,05 ml Dosis. <12 meses 0,1 ml	+2 °C/+8 °C No congelar Preservar de la luz Válida 8 h tras la reconstitución

desconoce qué antígenos y que tipo de inmunidad confiere. Probablemente la inmunidad celular juega el mayor papel en la protección.

### PRUEBA DE CONVERSIÓN A LA TUBERCULINA

Esta prueba ha sido utilizada tradicionalmente como evidencia de infección por micobacterias o como valoración de la “adecuada” respuesta a la vacuna BCG. La relación entre hipersensibilidad retardada posterior a la vacunación y la inmunidad protectora es controvertida, no existiendo una clara correlación. Ni la presencia ni el tamaño de la reacción predice el grado de protección otorgado. Una reacción con vesículas y necrosis no debe ser atribuida a la vacunación previa y sí a una infección.

La vacunación BCG dificulta la interpretación de la prueba de tuberculina. Para la interpretación de la prueba tuberculínica en vacunados es necesario tener en cuenta diferentes parámetros (edad de la vacunación, tiempo transcurrido, número de dosis administradas, anergia tuberculínica producida por enfermedades intercurrentes). Por ello, la interpretación de la prueba tuberculínica en vacunados con la vacuna BCG varía en cada país, y se deben establecer medidas de consenso para diferenciar una reacción positiva debida a una infección tuberculosa de una debida a la vacunación. La interpretación de la prueba de tuberculina en España en niños vacunados con BCG se muestra en la tabla 4. En niños inmunodeprimidos reacciones a la tuberculina de cualquier tamaño deben considerarse producidas por infección tuberculosa.

**Tabla 4. Interpretación de prueba de tuberculina en España en niños vacunados con BCG**

Tamaño induración (mm)	Años desde vacunación	Interpretación
0-10	—	Negativo (reacción posvacunal)
11-14	< 3 años	Negativo (reacción posvacunal)
	> 3 años	Positivo (infectado)
Mayor o igual a 15	—	Positivo (infectado)

## TÉCNICA DE VACUNACIÓN

El BCG liofilizado, recientemente reconstituido se aplica por vía intradérmica a 2 cm del vértice del hombro izquierdo, en el recién nacido (RN) y a 4 cm en el escolar, sin esterilización previa de la piel. La solución se debe utilizar antes de 8 horas, protegida de la luz y refrigerada al no ser utilizada. Las dosis establecidas en función de la edad se reflejan en la tabla 3. Se forma una pequeña vesícula que desaparece dentro de las 24-48 horas siguientes a la administración. Entre 2-4 semanas después se presenta un nódulo de más o menos 1 cm que lleva a la formación de una vesícula y pústula que al romperse puede dar salida a una escasa cantidad de contenido seroso. El proceso se resuelve espontáneamente, quedando a las 6-12 semanas una cicatriz de 3-6 mm de diámetro.

## CONTRAINDICACIONES

- Recién nacidos con peso inferior a 2.000 g o con lesiones ecematosas de la piel.
- Inmunodeficiencias o tratamiento inmunosupresor.
- Niños infectados por el VIH que presentan sintomatología. En niños con infección VIH asintomático está indicada la vacunación en caso de riesgo importante de infección.
- Adultos VIH positivo.
- Niños o adultos infectados o enfermos con tuberculina positiva.
- No es recomendable aplicarla en el embarazo y en especial en el primer trimestre.

## REACCIONES ADVERSAS

**Reacciones locales.** Normalmente después de una adecuada vacunación intradérmica, se produce la reacción local ya mencionada que lleva a una pequeña cicatriz de 3-6 mm. Esta reacción se acompaña de una adenitis axilar pequeña, no siempre palpable. Se establece un verdadero complejo primario regional por vacuna. Por una técnica inadecuada, como vacunación subcutánea o intramuscular, se puede presentar una lesión o nódulo subdérmico que puede dar lugar a una supuración mayor o a una úlcera con cicatrización retráctil. También se puede

presentar una adenitis regional axilar de mayor tamaño, que puede fistulizarse. La incidencia es variable y se presenta más con la cepa Pasteur y Copenhague que con las cepas Tokio, Glaxo o Moreau. La incidencia es menor a 400 por cada millón de dosis. La conducta general es conservadora, excepcionalmente se necesita drenaje quirúrgico o uso de drogas antituberculosas (Rifampicina, Isoniacida).

**Reacciones sistémicas:** linfadenitis múltiple, lesiones musculoesqueléticas, osteitis, osteomielitis, lesiones diseminadas no fatales (0,001-2/10<sup>6</sup> vacunados) y lesiones diseminadas fatales (0,01-1/10<sup>6</sup> vacunados). Esta complicación se presenta en general en pacientes con alteraciones profundas de la inmunidad celular.

## EFICACIA

Desde los inicios de su aplicación colectiva los resultados han sido objeto de polémica.

Hay consenso en el valor protector contra las formas graves de la infancia, particularmente meningitis y tuberculosis miliar. Es en la localización pulmonar del adulto, donde surgen las discrepancias por resultados diferentes en los distintos estudios. En las tablas 5 y 6 se resumen los principales estudios realizados. Tanto en los estudios controlados como en los análisis de casos y controles, hay un rango de dispersión muy grande con capacidad protectora de 0 a 90%. En consideración a la variabilidad de los resultados, se ha recurrido a la técnica de meta-análisis para tener una visión objetivamente válida. En cinco estudios clínicos controlados, estandarizados y 8 estudios de casos-controles sin heterogeneidad significativa, se encontró un efecto protector elevado frente a meningitis TBC y tuberculosis miliar. La diferente eficacia de la vacunación evidenciada en los diferentes estudios, obedecería a problemas de tipo multifactorial, en que destacan; la heterogeneidad de los estudios y falta de estandarización metodológica estadística, la variabilidad en el estímulo inmunogénico de las diferentes sub-cepas de la vacuna y la exposición variable en diferentes áreas a micobacterias ambientales. Independiente de estas consideraciones queda bien establecida la protección para las formas graves de la infancia.

No se puede precisar con certeza la duración de la inmunidad. Se infiere que declina con el tiempo y su duración sería de 10-20 años. No

**Tabla 5. Principales estudios controlados para medir eficacia de vacuna BCG**

Año	País/ Población	Número Personas	Edad	Tiempo de observación	Eficacia (%)
1935-1938	EE.UU. Población indígena	3.008	0-20 años	9 - 11 años	80
1950-1952	Inglaterra Población urbana escolar	54.239	14-15 años	15 años	77
1949-1951	Puerto Rico Población escolar	77.972	1-18 años	6 años	31
1950-1955	India, Madapanelle Población general	10.877	Todas	12,3 años	31
1950	Georgia-Alabama Población general	34.767	> 5 años	14 años	14
1968-1971	India, Chingleput Población general	215.000	Todas	15 años	0

Fuente: Caminero IJA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), París, Francia, Febrero 2003.

**Tabla 6. Estudios seleccionados de casos y controles y de contactos, para medir eficacia de BCG**

Lugar	Edad Vacunación	Edad Estudio	Formas Clínicas TBC	Eficacia vacunal (IC 95%)
Brasil, Sao Paulo (3 estudios)	Recién nacidos	< 5 años	Meningitis	29 - 92
India, Madras	Recién nacidos	< 12 años	Meningitis	77
Argentina, Buenos Aires	Recién nacidos	< 6 años	Todas	73
Canadá, Manitoba	Recién nacidos	< 15 años	Todas	70
Inglaterra, Londres	0 - 1 año	0 - 14 años	Todas	49
España, Barcelona	Recién nacidos	4 - 21 años	Todas	32
Chile, Santiago	Recién nacidos	15 - 36 años	Todas	9
<b>Estudios de Contactos</b>				
Corea, Seúl	Recién nacidos	< 6 años	Todas	74
República Centro Africana, Banqui	Recién nacidos	0 - 7 años	Todas	71
Tailandia, Bangkok	Recién nacidos	< 15 años	Todas	53

Fuente: Caminero IJA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), París, Francia, Febrero 2003.



obstante, en 2004 se publicó un estudio realizado en Alaska, analizando la protección de la BCG entre los indios navajos vacunados entre 1935-1938, y concluye que la protección ha durado en ese grupo 60 años.

## **DIFERENTES POLÍTICAS DE VACUNACIÓN BCG EXISTENTES EN EL MUNDO**

Hay diferentes prácticas de vacunación de acuerdo a la realidad epidemiológica y a la tradición científica y académica de los países. Estas se pueden agrupar en cuatro categorías.

1. BCG en Recién Nacidos. Es el criterio del Programa Global de Tuberculosis y del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de la OMS, en la mayor parte de los países, especialmente en desarrollo, y con alta prevalencia. Se sustenta en el efecto comprobado de prevención de las formas graves de TBC en la infancia.
2. BCG en una dosis en edad pediátrica. Es la política de algunas naciones Europeas como Inglaterra, donde el BCG es administrado rutinariamente a los adolescentes tuberculin-negativos, a los 12 a 13 años. Esta política tiende a focalizarse en la actualidad a población de mayor riesgo.
3. BCG en dosis repetidas. Se utiliza en forma habitual en muchos países del mundo. En América Latina es común la aplicación de BCG al nacer y al inicio o término de la enseñanza básica (6-12 años). Algunos países europeos orientales aún aplican 4 o 5 dosis.
4. Uso focalizado. Estados Unidos y Holanda, nunca recomendaron el uso rutinario universal del BCG. Otros países europeos, entre ellos Suecia a partir de 1975, Checoslovaquia desde 1976 y España, salvo la Comunidad Autónoma Vasca que continua vacunando a todos los recién nacidos, desde 1992, han optado por esta política. En estos países se utiliza BCG en grupos considerados de alto riesgo, contactos del hogar que no cumplen con quimioprofilaxis, inmigrantes, población con infección VIH no sintomática, riesgo laboral, etc.

La aplicación de estas diferentes políticas, están basadas en la realidad epidemiológica de cada país y la tradición médica asistencial y docente. Es obligatoria en algunos países, y voluntaria con consentimiento informado en otros.

Como un referente para cambiar la práctica de vacunación rutinaria a una política de vacunación selectiva, a grupos de alto riesgo, la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (UIATLD) ha recomendado suspender el BCG universal, cuando:

- Existe un sistema eficiente y fiable de notificación; y además,
- La tasa promedio anual de notificación de tuberculosis pulmonar bacilífera, es menor de 5 x 100.000,
- La tasa promedio anual de notificación de meningitis tuberculosa en niños bajo 5 años de edad, es menor de 1/10.000.000 de habitantes en los últimos 5 años,
- El riesgo promedio anual de infección tuberculosa es menor a 0,1%.

## INDICACIONES

- Áreas de alta endemia, con riesgo anual de la infección superior al 1%. Se indica la vacunación del recién nacido, teniendo como objetivo disminuir la mortalidad y las formas graves de la infancia.
- Áreas de endemia media, riesgo anual de infección entre 0.2 y 1%. También se sugiere vacunar, pero sin esperar un impacto epidemiológico por la intervención.
- Áreas de endemia baja, riesgo anual de infección menor al 0.1%. No estaría indicada la vacunación al nacer. Interfiere con la interpretación de la prueba de tuberculina y un eventual tratamiento de la TBC latente. Estaría indicado en niños tuberculin-negativos que tienen contacto de enfermos crónicos, especialmente en TBC multiresistente, miembros de grupos de riesgo o residentes de países donde es obligatoria. Igualmente estaría indicada en niños que van a trasladarse a residir a países de alta endemicidad.

Otras indicaciones de vacuna BCG. A partir de los trabajos que revelan su acción preventiva sobre otras micobacterias, como *M. leprae*, se ha utilizado en contactos de enfermos con Lepra especialmente en Brasil, Venezuela y Cuba.. Se ha especulado que podría reducir el riesgo de atopía, asma, y de infestación por nematodos intestinales en niños y también en pacientes con infección VIH.

## NUEVAS VACUNAS PARA TUBERCULOSIS

Se trabaja intensamente en la obtención de nuevas vacunas para TBC, dadas las limitaciones del BCG, especialmente para la tuberculosis pulmonar del adulto. Los grandes avances del conocimiento del genoma de *M. tuberculosis*, facilitará este logro en los próximos años. Una vacuna ideal debería cumplir las siguientes condiciones: seguridad y eficacia en todas las edades y para todas las formas de TBC; aplicable a pacientes inmunocomprometidos por VIH; proporcionar inmunidad de larga duración a través de vacunación única o dosis de refuerzo; sustentabilidad para su uso colectivo en países endémicos.

Los prototipos de vacunas en estudio son; vacunas de pre-infección por *M. tuberculosis*, vacunas de post-infección para prevenir conversión de TBC latente a activa y vacunas terapéuticas, para apoyar terapia con drogas y reducir el tiempo de tratamiento. Las líneas de investigación actuales son:

- Perfeccionamiento de BCG, incorporando antígenos perdidos con expresión de proteínas inmunogénicas.
- Vacunas vivas atenuadas diferentes al BCG: destacan estudios con *M. microti* y *M. tuberculosis* atenuado. Se incluyen vectores virales asociados al antígeno 85ADNA de *M. tuberculosis*.
- Micobacterias activadas por calor: existen experiencias positivas con *M. vaccae*, bacteria ambiental ensayada con seguridad y buena respuesta en población con infección VIH.
- Vacunas de subunidades y vacunas DNA, en forma independiente o para potenciar dosis previa de BCG.
- Vacunas BCG recombinantes expresando antígenos inmunodominantes y/o citoquinas

Es probable que próximamente se dispongan de algunas de estas nuevas vacunas que se ensayan especialmente en los países de mayor endemia. Por ahora la antigua y controvertida BCG seguirá siendo usada con todas las limitaciones ya señaladas en gran parte del mundo.

## Bibliografía

Alcaide J Altet MN Salleras L Vacuna BCG en Salleras L Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones Ed Mason Barcelona 2003.

- Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives: A 60 year follow-up study. *2004*;291:2086-2091.
- Barnes PF, Cave MD. Molecular Epidemiology of Tuberculosis. *N Engl J Med* 2003;349:1149-1156.
- Behn MA, Small PM. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999; 17: 915-922.
- Behr MA. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microassay. *Science* 1999; 284: 1520-1523.
- Brewer TE, Colditz GA. Relationship between bacilli Calmette Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 126-135.
- Brewer TE. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 5 : 564-567.
- Caminero LJA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) París - Francia, Febrero 2003.
- Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamaly E, et al. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995; 346: 981.
- 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 and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1996;45 (RR-4):1-18.
- 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 Tuberculosis. *MMWR* 2002; 52(RR-5):1-16.
- Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Mundial de la Tuberculosis: Progresos hacia la consecución de los objetivos previstos para 2005. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2004;12 (3):25-27.
- Colditz GA, Brewer TE, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Metaanalysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.

- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, et al. The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis. Metaanalysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96:29-35.
- Convit J, Smith PG, Zúñiga M, Samposin C, Whrich M, Plata JA, Silva J, Molina J, Salgado A. BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: A case-control study. *Int J Lepr* 1993; 61 (2): 185-190.
- Fine PE, Carneiro IA, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. WHO, Geneva, 1999.
- Fitzgerald JM. Management of adverse reactions to Bacille Calmette-Guerin vaccine. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl) S75-S76.
- A Ginsberg. A proposed national strategy for tuberculosis vaccine development. *Clinical Infectious Diseases* 30(suppl3):S233-42 (2000).
- Grupo de Trabajo del PMIT; La tuberculosis en España. Resultado del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III 1999.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica "Interpretación de la prueba de tuberculina en niños" *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 582-585.
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination, programmes using Bacille Calmette Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease* 1994; 75: 179-181.
- Nelson LJ Schneider Ewells Ch.D Moore M. Epidemiology of Childhood Tuberculosis in the United States, 1993-2001: The Need for Continued Vigilance *Pediatrics* 2004; 114: 333-341.
- Oettinger T, Jorgensen M, Ladefoged A, Haslow K, Andersen P. Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine; review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tubercle Lung Dis* 1999; 79: 243-250.
- Rodrigues LC, Gill N, Smith PG. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against tuberculosis in England. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 78-80.

- Rodríguez MLD, Silva SA, Neto JC et al. Protective effect of intradermal BCG against leprosy: a case-control study in Central Brazil. *Int J Lepr* 1992; 60: 335-339.
- Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Prospective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis, A meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1154-1158.
- Soza CG. Pediatric Tuberculosis. A 25-year-experience in IX Region, Chile. 34<sup>th</sup> IUATLD World Conference on Lung Health. París, Francia, 29 Octubre -2 Noviembre 2003.
- The Cochrane Database of Systematics Reviews Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine for preventing tuberculosis. Volumen 3, 2002.
- World Health Organization. BCG in immunization programmes. *Wkly Epidem Rec* 2001; 76: 33-39.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 2003 Geneva Switzerland WHO/CDS/TB/2003. 316.
- Young DB, Robertson BD. TB vaccines; global solutions for global problems. *Science* 1999; 284: 1479-1480.

## 7.b. Hepatitis A

ENRIQUE BERNAOLA ITURBE

### Introducción

La hepatitis A es una enfermedad producida por el virus de la hepatitis A (VHA), virus ARN que pertenece a la familia de los *Picornaviridae* y está clasificado en la actualidad como un *Hepatavirus*. Afecta al hígado, no directamente por un efecto citopático del virus sino produciendo una inflamación que afecta al hepatocito y que, en general, remite sin necesidad de tratamiento y de una forma total, siendo la curación la norma general cuando afecta a población sana.

### Epidemiología

El único reservorio de VHA es la especie humana. Se trata de un virus que causa una enfermedad aguda y no existe la situación de portadores crónicos. El 75% de los adultos que se infectan tienen síntomas y sin embargo en los niños, especialmente los menores de 6 años, el 70% de los casos son asintomáticos. Por este motivo se considera a los niños pequeños el auténtico reservorio de la enfermedad y la mayor fuente de contagio. El VHA se transmite preferentemente de persona a persona por vía oro-fecal y esporádicamente contamina alimentos, crustáceos y aguas. El periodo de incubación de la enfermedad oscila entre 15 y 30 días y la infección proporciona inmunidad permanente, con presencia de Ac IgG específicos.

La excreción en heces del virus comienza a la segunda semana tras la exposición y es máxima cuando comienza la sintomatología durante una semana tras el inicio de la clínica. La presencia de IgM específica en la fase aguda de la enfermedad es útil para el diagnóstico.

Se trata de una enfermedad de distribución universal con una relación directa con el bajo nivel socioeconómico y las malas condiciones higiénicosanitarias. El virus tiene la capacidad de resistir a la acción de agentes externos pudiendo permanecer en el agua y en los productos alimenticios durante mucho tiempo.

## INCIDENCIA MUNDIAL

La epidemiología de la hepatitis A depende en gran manera del nivel socio-económico del país. En los países en desarrollo la infección por VHA afecta a los niños más pequeños.

Existen tres patrones epidemiológicos en el mundo:

1. Países con una tasa de infección por el VHA alta, (40-150 casos/100.000 habitantes). En éstos la infección predomina en la edad infantil, la transmisión es persona a persona, por el agua y alimentos.
2. Países con una tasa de infección por el VHA intermedia (10-40 casos /100.000 habitantes). Se afectan predominantemente adolescentes y adultos jóvenes, y el contagio es persona a persona, por las aguas y alimentos.
3. Países con una tasa de infección baja (0-10 casos/100.000 habitantes). La afectación preferente ocurre en adultos jóvenes y el mecanismo de transmisión se debe a viajes a países de endemicidad alta, personas con comportamientos de riesgo y contactos domiciliarios. En esta situación se encuentran en la actualidad países como EE.UU. (ver figura 1).

En la figura 2 se muestra la situación mundial de la infección por el VHA en el año 2003.

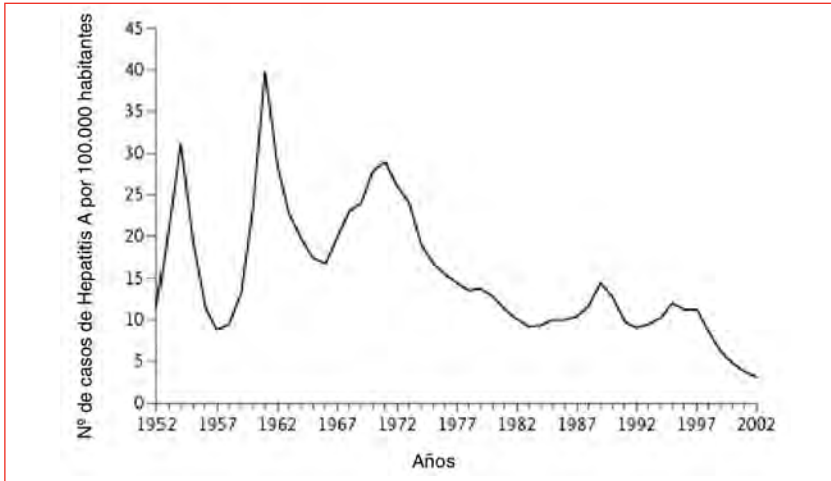
Resulta difícil cuantificar el número de casos/año en una determinada zona, pues existe un importante subregistro que depende de la mayor o menor tasa de infectados asintomáticos. Se calcula que el número de casos de hepatitis A es 5 veces mayor que el comunicado, y que el número de nuevos casos de infectados es 10 veces mayor que el número de casos sintomáticos comunicados.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS A EN ESPAÑA

Los casos de hepatitis A declarados en España se han distribuido de manera uniforme por toda las CC.AA., con la excepción de Ceuta y Melilla con las tasas más altas y con las más bajas Cataluña y Madrid. En las dos ciudades del norte de África las cifras son mucho más elevadas que en el resto del país. En el año 2001 se declararon en España 899 casos de hepatitis A, 607 en el 2002, y 760 en el 2003 (tasa de



**Figura 1. Incidencia de la infección por VHA en Estados Unidos**



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention.

**Figura 2. Situación mundial de la infección por el VHA en el año 2003**

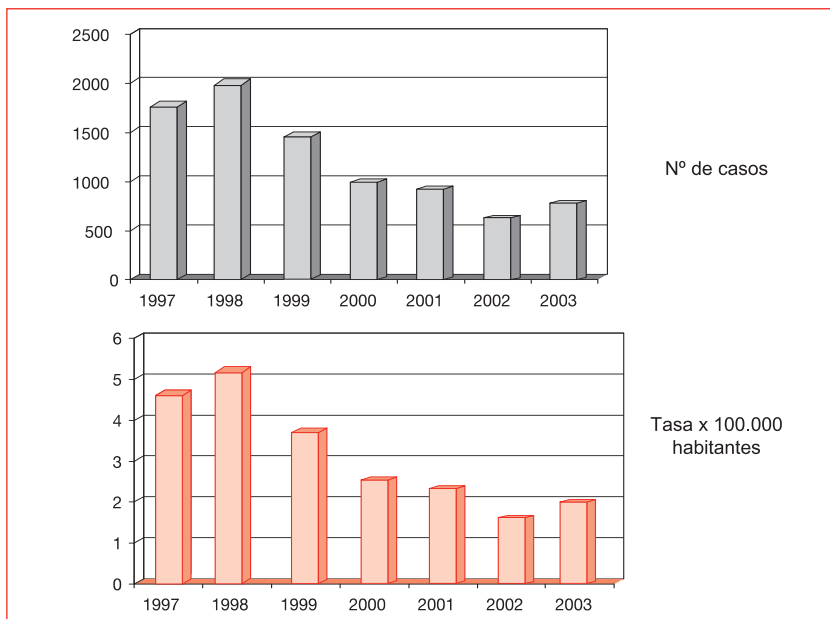


Fuente: OMS.

1,92/100.000 habitantes), y siendo las tasas más elevadas en este último año las recogidas en Ceuta (7.99/100.000 habitantes) y Melilla (35.28/100.000 habitantes). En la península destaca Cataluña con una tasa de 3,26 /100.000 habitantes y Madrid 4.53/100.000 habitantes. La tendencia en los últimos años es claramente descendente, como muestra la figura 3.

En España, los primeros estudios de seroprevalencia se realizaron en la década de 1970 y demostraron que la hepatitis A se presentaba más a menudo en niños y adultos jóvenes. Más del 90% de los individuos mayores de 40 años tenían anticuerpos frente al VHA, atestigüando la existencia de una infección pasada. Considerando estudios más recientes, como la Encuesta Nacional de Seroprevalencia realizada en 1996, se puede observar un cambio en el patrón epidemiológico de la hepatitis A con una disminución de la prevalencia de anticuerpos antihepatitis A significativa en los grupos de menor edad. En el grupo de edad de 11-14 años se ha pasado de una prevalencia del 49% en el año 1977 a un 30%

**Figura 3. Incidencia de la infección por VHA en España**



Fuente: RENAVE Centro Nacional De Epidemiología

en 1985 y un 4,6% en 1996. En la franja de edad de 21 a 30 años, desciende de un 73 % en 1977 a un 58,5 % en 1985, y a una prevalencia del 29,1 y el 42% a los 20-24 y 25-30 años, respectivamente, en el año 1996. Estos datos reflejan una reducción de la incidencia de la Hepatitis A entre los más jóvenes y un aumento del número de personas susceptibles a la infección en grupos de mayor de edad, en los que, como se sabe, la enfermedad cursa de forma más sintomática y grave.

Las poblaciones de riesgo para la hepatitis A son:

- Adictos a drogas por vía oral y parenteral.
- Homosexuales varones.
- Personas que tienen relaciones sexuales con infectados.
- Personas que viven en comunidades cerradas: correccionales, cárceles, cuarteles, establecimientos para deficientes intelectuales.
- Habitantes de zonas aisladas y que no disponen de redes de saneamiento adecuadas.
- Personas y niños que viajan a países con una tasa de infección muy elevada.
- Trabajadores de guarderías.
- Viajeros a áreas de alta endemicidad.

El colectivo de viajeros constituye la mayor carga de casos declarados en países desarrollados. El riesgo aumenta en la medida que la prevalencia es mayor en la zona de destino y es directamente proporcional a la duración de la estancia. Es importante tener presente el contingente de niños hijos de emigrantes y nacidos en España, porque con frecuencia viajan a sus países de origen en los que la prevalencia de hepatitis A es muy elevada.

En nuestro medio no son de excesivo riesgo las guarderías, debido a la mínima presencia de infección por virus de hepatitis A en los menores de 3 años.

## Cuadro clínico

La presencia de síntomas depende de la edad del paciente; cuanto más joven es el infectado menor es la sintomatología. Los adultos infectados tiene ictericia en un 70% de los casos y son habituales otros síntomas como náuseas, vómitos, falta de apetito y dolor abdominal. Los menores de 5 años rara vez presentan ictericia y otros síntomas, pero

son los que más virus excretan y por consiguiente los mayores transmisores de la enfermedad. La sintomatología es similar a la producida por otras hepatitis agudas. La enfermedad tiene un periodo de estado de 4 a 6 semanas pero en ocasiones puede prolongarse meses. En aproximadamente un 15% de los casos se observa una evolución recurrente que persiste durante más de un año, pero no evoluciona a la cronicidad. La evolución fulminante, con necrosis hepática, es excepcional y puede ser mortal, siendo más frecuente en los adultos respecto a los niños.

## Estrategias de Prevención

La profilaxis de la hepatitis A pasa por evitar la enfermedad y su difusión. Para conseguirlo se dispone de métodos de higiene colectiva con tratamiento adecuado del agua para el consumo y de las aguas residuales, y el control de los manipuladores de alimentos, en especial de pescados y mariscos.

Otra medida de prevención de la infección, es la inmunoprofilaxis pasiva realizada con inmunoglobulinas séricas estándar, que hasta la fecha contienen la suficiente cantidad de anticuerpos específicos frente al VHA. Si la prevalencia de la infección continua descendiendo, es posible que no todas las gammaglobulinas contengan la suficiente cantidad de anticuerpos como para evitar la enfermedad. La eficacia preventiva de la administración de inmunoglobulinas antes del contagio se acerca al 85%, y si se hace en el periodo de incubación puede no prevenir la enfermedad pero si atenuar los síntomas y acortar la duración de la enfermedad. No es necesario hacer una serología antes de la administración de inmunoglobulinas. También se usan en profilaxis preexposición en el caso de personas no vacunadas que vayan a viajar a países con una alta prevalencia en las cuatro semanas siguientes, con el objetivo de conseguir una inmunidad inmediata. La verdadera prevención duradera, se realiza con la vacunación.

## Vacunas frente al virus de la hepatitis A

### COMPOSICIÓN Y TIPOS

Las vacunas disponibles en España contra la infección por el virus de la hepatitis A son, en general, preparados de virus inactivados por formaldehído y adsorbidos con hidróxido de aluminio. Se utilizan dos

cepas de virus adaptados para los cultivos celulares y que son inoculados en fibroblastos humanos.

La vacuna Havrix contiene la cepa vacunal HM 175 que procede de las heces de un paciente australiano afecto de hepatitis A. Existen dos presentaciones: pediátrica y de adultos con 720 U Elisa la primera y 1.440 U Elisa la segunda, indicada ésta a partir de los 18 años.

La vacuna Vaqta contiene la cepa CR326 F procedente de un mono tití infectado. También tiene dos presentaciones, una con 25 U/dosis para niños entre 2 y 17 años y la otra presentación con 50 U/dosis a partir de los 18 años.

Otra vacuna comercializada es Avaxim, que como las anteriores está incubada en células diploides humanas, conservada con sales de aluminio e inactivada con formol contiene 160 U de antígeno y solo está disponible en presentación para mayores de 16 años.

La cuarta vacuna, de nombre comercial Epaxal, se obtiene de células diploides humanas infectadas y también está inactivada por formol, no tiene aluminio como adyuvante y está adsorbida por vesículas de fosfolípidos de 150 nm de diámetro cargadas de hemaglutininas gripales y neuraminidasa, son los llamados virosomas empleados también para transportar otros antígenos vacunales. De esta vacuna se dispone de una presentación de 24 UI y se puede administrar a mayores de 2 años.

En las tablas 1 y 2 se resumen las principales características de la vacunas comercializadas frente al VHA, en sus presentaciones pediátrica y de adultos.

## INDICACIONES

La vacuna antihepatitis A se recomienda a individuos pertenecientes a un grupo de riesgo por:

- Mayor incidencia de Hepatitis A
  - Viajeros a países de riesgo intermedio-alto
  - Homosexuales y drogadictos
  - Pacientes receptores de hemoderivados
  - Riesgo ocupacional

**Tabla 1. Vacunas frente al VHA. Presentaciones pediátricas**

Vacuna (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación Administración	Conservación	Esquema vacunal
<b>HAVRIX 720 (Glaxo SmithKline)</b>	inactivada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antígeno viral, 720 U.E.</li> <li>- Hidróxido Aluminio, 0,25 mg</li> <li>- Formaldehído &lt;50 µg</li> <li>- Sulfato neomicina &lt;40 ng/ml</li> <li>- 2-Fenoxietanol 5 mg/ml</li> <li>- Polisorbato 20</li> <li>- Aminoácidos, fosfato disódico, fosfato monopotásico, cloruro potásico y cloruro sódico</li> <li>- Agua c.s.p. 0,50 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeringa precargada</li> <li>- Dosis de 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- Agitar antes de usar</li> </ul>	+2/+8 °C No congelar Presevar de la luz	2 dosis: 0 y 6-12 meses Niños adolescentes 1-18 años
<b>VAQTQ 25 (Sanofi Pasteur MSD)</b>	inactivada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antígeno viral, 25 U</li> <li>- Hidróxido Aluminio, 0,25 mg.</li> <li>- Formaldehído</li> <li>- Sulfato de neomicina</li> <li>- Borato Sódico, 35 µg</li> <li>- Cloruro Sódico</li> <li>- Agua para inyectable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspensión para inyección</li> <li>- Jeringa precargada</li> <li>- Dosis de 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- Agitar antes de usar</li> </ul>	+2/+8 °C No congelar Presevar de la luz	2 dosis: 0 y 6-12 meses Niños y adolescentes 2-18 años
<b>EPAXAL (Bern Biotech)</b>	inactivada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virosomas</li> <li>- Hemaglutinina de virus de gripe A</li> <li>- (A/Singapore/6/86;H1N1</li> <li>- Fosfolípidos (lecitina y cefalina)</li> <li>- Antígeno viral 24 UI</li> <li>- Formaldehído</li> <li>- Cloruro Sódico 0,9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspensión para inyección</li> <li>- Jeringa precargada</li> <li>- Dosis de 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- Agitar antes de usar</li> </ul>	+2/+8 °C No congelar Presevar de la luz	2 dosis: 0 y 6-12 meses Niños > 2 años

**Tabla 2. Vacunas frente al VHA. Presentaciones para adultos**

Vacuna (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación Administración	Conservación	Esquema vacunal
<b>HAVRIX 1440 (Glaxo SmithKline)</b>	inactivada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antígeno viral, 1.440 U.E.</li> <li>- Hidróxido Aluminio, 0,5 mg.</li> <li>- Formaldehído &lt;50 µg</li> <li>- Sulfato neomicina &lt;40 ng/ml</li> <li>- 2-Fenoxietanol 5 mg/ml</li> <li>- Polisorbato 20</li> <li>- Aminoácidos, fosfato disódico, fosfato monopotásico, cloruro potásico y cloruro sódico</li> <li>- Agua c.s.p. 1 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeringa precargada</li> <li>- Dosis de 1 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- Agitar antes de usar</li> </ul>	+2/+8 °C No congelar Presevar de la luz	2 dosis: 0 y 6-12 meses >18 años
<b>VAQTQ 25 (Sanofi Pasteur MSD)</b>	inactivada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antígeno viral, 50 U</li> <li>- Hidróxido Aluminio, 0,5 mg.</li> <li>- Formaldehído</li> <li>- Sulfato de neomicina</li> <li>- Borato Sódico, 70 µg</li> <li>- Cloruro Sódico</li> <li>- Agua para inyectable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspensión para inyección</li> <li>- Jeringa precargada</li> <li>- Dosis de 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- Agitar antes de usar</li> </ul>	+2/+8 °C No congelar Presevar de la luz	2 dosis: 0 y 6-12 meses >18 años
<b>AVAXIM (Sanofi Pasteur MSD)</b>	inactivada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antígeno viral, 50 U</li> <li>- Hidróxido Aluminio, 0,5 mg.</li> <li>- Fenoxietanol 0,001 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeringa precargada</li> <li>- Dosis de 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- Agitar antes de usar</li> </ul>	+2/+8 °C No congelar Presevar de la luz	2 dosis: 0 y 6-12 meses > 16 años
<b>EPAXAL (Berna Biotech)</b>	inactivada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virosomas</li> <li>- Hemaglutinina de virus de gripe A</li> <li>- (A/ Singapore/6/86;H1N1</li> <li>- Fosfolípidos (lecitina y cefalina)</li> <li>- Antígeno viral 24 UI</li> <li>- Formaldehído</li> <li>- Cloruro Sódico 0.9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspensión para inyección</li> <li>- Jeringa precargada</li> <li>- Dosis de 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- Agitar antes de usar</li> </ul>	+2/+8 °C No congelar Presevar de la luz	2 dosis: 0 y 6-12 meses > 2 años

- Manipulación del VHA en el campo de la investigación
- Trabajadores de estaciones de depuración y alcantarillado
- Personal de guarderías
- Riesgo de ser el origen de brotes epidémicos
  - Manipuladores de alimentos
- Riesgo incrementado de presentar una hepatitis A fulminante
  - Hepatopatías crónicas (especialmente las secundarias al virus de la hepatitis C, pacientes con infección por VIH)

## PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

La vacuna de la hepatitis A es al menos tan eficaz como la gammaglobulina para prevenir la infección. Cuando se utiliza dentro de la primera semana después de la exposición las posibilidades de evitar la enfermedad entre los contactos son altas. No se dispone de datos sobre la eficacia de la administración de la vacuna transcurrida más de una semana de la exposición. No se conoce el mecanismo de acción de la vacuna en la profilaxis secundaria de la hepatitis A y los datos disponibles están basados en un trabajo con pocos casos y sin estudios comparativos con inmunoglobulinas.

La vacunación se debe hacer en los contactos familiares y está especialmente indicada cuando se produce un caso en una guardería. No será necesaria en los trabajadores sanitarios en casos de contactos en el trabajo cuando se han tomado medidas para evitar la enfermedad. Si no se dispone de vacuna de la hepatitis A, se puede hacer la profilaxis con inmunoglobulina estándar polivalente. Esta medida estará especialmente indicada en inmunodeficientes y niños menores de 1 año, debido a la débil respuesta de anticuerpos a la vacunación. Existen recomendaciones para la profilaxis post-exposición que indican realizarla con unas dosis de vacuna e inmunoglobulina administradas en el mismo momento en lugares anatómicos diferentes. Hay que tener en cuenta que la vacuna no se inactiva cuando se asocia su administración con anticuerpos específicos contenidos en la gammaglobulina.



## ACTUACIONES EN CASO DE BROTE

La vacunación de grupos en casos de epidemia, ha demostrado en diversas situaciones que es un arma eficaz de salud pública para combatir brotes de hepatitis A en colectividades y en recintos cerrados. En guarderías y escuelas de primaria es necesario vacunar, en brotes de hepatitis A, a los niños, sus convivientes y al personal de la guardería o colegio. También se debe hacer en brotes que se producen en comunidades de pocos habitantes. En epidemias y brotes en poblaciones mayores, en áreas de endemicidad alta, no tiene objeto la vacunación masiva contra la hepatitis A.

La vacunación post-exposición ha demostrado que es más efectiva para evitar la enfermedad, que la administración de inmunoglobulinas estándar polivalente. Es necesario establecer el intervalo máximo entre exposición y vacunación.

En los grupos de riesgo se han analizado las indicaciones reflejadas en la literatura, y siempre teniendo en cuenta que nuestro medio tiene una endemicidad baja de hepatitis A se pueden hacer las siguientes indicaciones: no existen unas recomendaciones precisas sobre la indicación de la vacuna de la hepatitis A en la edad pediátrica, pero existen situaciones en que los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de infectarse y en donde la vacunación estaría indicada, según se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Situaciones de riesgo para Infección de Hepatitis A. Indicaciones de vacunación**

Riesgo elevado	Riesgo intermedio	Otras indicaciones
Viajeros a zonas de endemia elevada	Drogadictos	Pacientes con hepatopatía crónica o candidatos a trasplante hepático
Contactos familiares de un caso índice	Hemofílicos	
Brotos epidémicos en colectividades: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escuelas</li> <li>• Guarderías</li> <li>• Campamentos</li> </ul>	Residentes en instituciones cerradas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficientes mentales</li> <li>• Orfanatos</li> <li>• Centros de acogida</li> </ul>	

## INDICACIÓN DE LA VACUNACIÓN UNIVERSAL

En la actualidad, la vacuna de la hepatitis A está incluida en el calendario pediátrico de inmunizaciones sistemáticas de las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla, en el segundo año de vida, desde el año 2000. En Cataluña, la inmunización frente a la hepatitis A forma parte de un programa piloto de vacunación universal antihepatitis A y B a niños de 12 años de edad en las escuelas, que se lleva a cabo desde el curso escolar 1998-1999. Algunas regiones de Italia y países como Israel han iniciado programas de vacunación universal. En EE.UU. desde hace varios años se recomienda la vacunación en algunas áreas geográficas donde la incidencia de enfermedad es elevada.

Las ventajas de la vacunación universal son:

- La vacuna es muy eficaz.
- La enfermedad puede ser moderadamente grave y en algún caso puede ser mortal. En especial los ancianos que permanecen susceptibles, si contraen la enfermedad, corren peligro de sufrir una forma grave.
- La enfermedad tiene costes económicos y sociales no despreciables para los enfermos y familiares.
- Se vacunarían muchos viajeros antes de emprender su viaje a zonas endémicas.
- Se reducirían los brotes y por lo tanto disminuirían los costes asociados.

Los inconvenientes de la vacunación universal son:

- El coste de la vacuna.
- La incidencia de la enfermedad no es elevada.
- Los costes asociados a la administración de la vacuna son elevados.
- La escasa aceptación de una vacuna que previene una enfermedad de baja incidencia y gravedad.

Por estas razones es necesario ser prudentes antes de implantar una vacunación universal, y probablemente será necesario individualizar regiones con base en la incidencia de la enfermedad.

La OMS indica que para tomar decisiones sobre la vacunación uni-

versal hay que tener muy presente la epidemiología del país en donde se pretende implantar dicha vacunación:

1. Países con una endemidad alta en donde la enfermedad, generalmente asintomática, la contraen la mayoría de los habitantes en la edad infantil. En estas zonas los niños llegan a la adolescencia y a la edad adulta inmunizados y por lo tanto no parece necesaria una vacunación universal.
2. Países con una endemidad intermedia en los que una proporción no despreciable de adultos jóvenes son susceptibles de infectarse por el VHA. Este colectivo representa un problema de salud pública y en estas zonas, además de una mejora de las condiciones higiénicas de la población, puede estar indicado vacunar universalmente en la edad infantil.
3. Regiones con una baja endemidad en las que la vacunación está indicada para los colectivos de riesgo en especial los viajeros a zonas de alta prevalencia de infección.

De acuerdo a estas indicaciones no sería necesario vacunar a los niños que asisten a guarderías y al personal que los atiende en las zonas geográficas de nuestro país con baja endemidad. Existen unas recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría del año 1998 para el uso de la vacuna de la hepatitis A en asistentes y personal de guarderías. Esta recomendación que indica la necesidad de vacunar a todos los niños que acuden a guarderías y que tengan más de 12 meses, no se cumplen en la actualidad. Tampoco se cumple la recomendación del Ministerio de Sanidad y Consumo que en su Circular 12/97 de la Dirección de Farmacia y Productos Sanitarios, indica la necesidad de vacunación del personal que trabaja en guarderías en especial los menores de 30 años. En los mayores de esta edad, se indica realizar previamente serología por considerar que en este grupo etario la prevalencia de anticuerpos es más alta. Es posible que a la vista de los cambios epidemiológicos ocurridos desde 1998 hasta la actualidad y teniendo en cuenta también los cambios de la población, se deba replantear estas directrices y adecuarlas a la realidad actual.

Tampoco parece necesario vacunar a todos los trabajadores sanitarios, dado que las medidas de prevención en el entorno sanitario son adecuadas. La manipulación de alimentos puede ser origen de un brote

de hepatitis A, aunque no está claro que vacunando a los trabajadores de este sector se reduzca el riesgo de brotes.

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

Las vacunas disponibles provocan altas tasas de anticuerpos específicos contra el VHA y alcanzan cifras cercanas al 100% de protección frente a la enfermedad. La producción de anticuerpos comienza a las 2-4 semanas de haber puesto la primera dosis y con la segunda dosis (a los 6-12 meses) se alcanza una protección que dura al menos 20 años.

Existen situaciones especiales en las que la inmunogenicidad de la vacuna es menor:

- Pacientes con hepatopatía crónica; seroconversión: 93%
- Niños inmunodeprimidos; seroconversión: 88%
- Receptores de trasplantes; seroconversión: 26%
- Ancianos; seroconversión: 65%

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Se deben administrar dos dosis, la segunda entre seis y doce meses después de la primera (tabla 1). Si un niño no ha recibido la segunda dosis en el tiempo recomendado, se puede dar la segunda dosis en cualquier momento, sin ser necesario volver a iniciar la vacunación. Dado que la inmunogenicidad de las vacunas disponibles es alta se pueden administrar diferentes preparados vacunales en la primera y segunda dosis, siendo la respuesta adecuada. Las presentaciones pediátricas están indicadas hasta los 18 años y a partir de esta edad se emplearán preparados de adultos.

La edad de administración en niños difiere en las recomendaciones europeas y americanas. Mientras en Europa las vacunas están licenciadas para su administración a partir del año de edad, en EE.UU. se puede vacunar con la vacuna de hepatitis A a partir de los 2 años. Hay suficientes estudios sobre la inmunogenicidad de la vacuna en el segundo año de vida y está demostrado que los anticuerpos maternos, a partir de los 12 meses de vida, no interfieren en la seroprotección.

## VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración de la vacuna de la hepatitis A debe ser intramuscular.

## DURACIÓN DE LA PROTECCIÓN

No se conoce la duración de la protección de la vacuna de la hepatitis A y por lo tanto hasta el momento se desconoce si será necesaria una dosis de recuerdo adicional después de las dos dosis de la primovacunación. En los estudios que se han hecho hasta el momento la seroprotección se ha comprobado a los seis años y la eficacia clínica se ha comprobado hasta los nueve. La evolución de la tasa de anticuerpos en los vacunados hace pensar que la protección se extiende más allá de los 20 años sin necesidad de dosis de recuerdo.

## COADMINISTRACIÓN CON OTRAS VACUNAS

La administración concomitante con otras vacunas en lugares anatómicos diferentes no entraña inconveniente, ni riesgo de menor respuesta. Hay estudios que indican que la administración de vacunas contra el cólera, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, vacunas indicadas en ciertos viajeros, no comprometen la respuesta de la vacuna de la hepatitis A. A este respecto existe en Gran Bretaña una presentación de esta vacuna junto a la vacuna frente a la fiebre tifoidea. La comercializa GSK y su nombre comercial es Hepatyrix, siendo de administración intramuscular y habiendo demostrado una inmunogenicidad adecuada para los dos antígenos. No existe experiencia con todas las vacunas del calendario, pero se intuye que no debe haber problemas de inmunogenicidad si se deben simultanear.

La vacuna frente al VHA combinada con la vacuna de la hepatitis B está comercializada en España y los ensayos clínicos realizados no han puesto de manifiesto un aumento de los efectos adversos ni una reducción de la protección frente a la infección producida por ambos virus. (Ver capítulo 8.c. Vacunas combinadas frente virus de la hepatitis B y A).

## SEGURIDAD

Los efectos adversos de la vacuna de hepatitis A suelen ser banales y temporales y se suelen limitar a un enrojecimiento en el lugar de la

inyección (18-39%). Otros efectos como la cefalea (15%), malestar, fiebre (10%), fatiga y síntomas gastrointestinales son menos frecuentes. Los niños presentan menor tasa de reacciones adversas que los adultos. No se aprecian diferencias entre los efectos adversos producidos por la primera y la segunda dosis, ni si se vacuna a una persona ya inmune. Se ha señalado de forma excepcional algún caso de anafilaxia.

## CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES

La vacuna frente a la hepatitis A no se debe administrar a niños que hayan tenido una reacción anafiláctica a un compuesto del preparado vacunal. Se desconocen sus posibles efectos adversos sobre la mujer embarazada, aunque al tratarse de una vacuna con virus inactivados no debería causar problemas al feto. Por lo tanto en caso de necesidad, se podría vacunar a una embarazada, sin olvidar la inocuidad del tratamiento con inmunoglobulinas. Tampoco hay impedimentos para usarla en madres que lacten a sus hijos. No está contraindicado vacunar a personas con enfermedades crónicas o inmunodeficientes, pero en esta situación la eficacia de la vacuna puede ser baja. En los enfermos inmunodeficientes es necesaria la administración de inmunoglobulinas en caso de un brote en su entorno.

## CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

La vacuna de la hepatitis A debe ser conservada en frigorífico a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, no debe ser congelada y debe protegerse de la luz.

## Bibliografía

- Almasio PL Amoroso P HAV infection in chronic liver disease: a rationale for vaccination *Vaccine* 2003; 21: 2238-2241.
- Armstrong GL, Bell BP. Infecciones por el virus de la hepatitis A en EE.UU.: estimaciones basadas en un modelo y consecuencias para la vacunación infantil. *Pediatrics* (ed esp) 2002; 53: 312.
- Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas. Ed Litofinter Madrid edición 2001.

- Bell BP Feinstone SM Hepatitis A Vaccine in Ploktin SA, Orenstein WA Vaccines 4ª edition Saunders Company 2003. pag 26.
- Bovier PA, Bock J, Loutan L y col. Long term immunogenicity of an inactivated virosome hepatitis A vaccine. J Med Virology 2002; 68: 489-493.
- Bruguera M, Salleras L, Vidal J y col. Cambios en la seroepidemiología de la infección por virus de la hepatitis A en Cataluña en el periodo 1989-96. Implicaciones para una nueva estrategia de vacunación. Med Clin 1999; 112: 406-408.
- Bruguera M, Buti M, Diago M y col. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Med Clin 1998; 111:341-346.
- Buti M, Esteban R. Vacuna antihepatitis A. En, Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Salleras L. 2ª ed. Barcelona. Masson 2003; 305-310.
- Centres for Diseases Control and Prevention, Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recoemndations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1999; 48 (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 guerderías. Gastroenterol Hepatol 1998; 21: 346-351.
- Craig AS Schaffner W Prevention of Hepatitis A with the Hepatitis A Vaccine N Engl J Med 2004; 350: 476-81.
- Demicheli V Tiberti D The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review Vaccine 2003; 21: 2242-2245.
- D'Argenio P Adamo B Cirrincione R Gallo G The role of vaccine in controlling hepatitis A epidemics Vaccine 2003; 21: 2246-2249.
- Franco E Giambi C Ialacci R Coppola C Zanetti A Risk groups for hepatitis A virus infection Vaccine 2003; 31: 2224-2233.
- Gil A, González A, Dal-Ré A, Aguilar L, Rey Calero J. Seroprotección frente a hepatitis A, sarampión, rubéola y parotiditis en una población escolar urbana. Med Clin (Barc) 1991; 96: 681-4.
- Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 1997; 336: 196-204.

- Mele A Jefferson T The use of hepatitis A vaccine in Italy; evidence-based recommendations from an expert panel *Vaccine* 2003; 21: 2223.
- Picazo J, y col. Hepatitis A. En, Guía práctica de Vacunaciones. Centro de Estudios de Ciencias de la Salud. Madrid 2002; pp 170-176.
- Pachón I, Amela A, De Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de seroprevalencia De enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 93-104
- Sagliocca L Amoroso P Stroffolini T et al Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial *Lancet* 1999; 353: 2078.
- Salleras L. Bruguera M, Buti M y col. Prospects for vaccination against A and B in Catalonia (Spain). *Vaccine* 2000; 18: 80-82.
- Taliani G Gaeta GB Hepatitis A: post-exposure prophylaxis. *Vaccine* 2003; 21: 2234-2237.
- Vargas V, Buti M, Hernández-Sánchez JM, Jardí J, Portell A, Esteban R, et al. Prevalencia de los anticuerpos contra el virus de la hepatitis A en la población general. Estudio comparativo 1977-1985. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 144-6.
- WHO Hepatitis A vaccines WHO position paper *Weekly Epidemiological Record* 2000; 75: 38-44.



## 7.c. Gripe

JOSÉ MARÍA BAYAS RODRÍGUEZ

### Introducción

La gripe, enfermedad descrita por Hipócrates en el siglo V a.C., ha constituido a lo largo de la historia una causa importante de enfermedad y de muerte. Se considera que la primera gran pandemia de que se tiene noticia debió de ocurrir hacia 1580 y que desde entonces se han sucedido al menos 31 pandemias, tres de ellas en el siglo XX (1918, 1957 y 1968). Las pandemias serían debidas a variaciones antigénicas mayores del virus gripal de tipo A con cambios radicales en los antígenos de superficie (hemaglutinina, neuraminidasa o ambos) que permiten la rápida propagación de las nuevas cepas frente a las que la población no está inmunizada. Algunas de estas ondas epidémicas han tenido resultados ciertamente catastróficos. Es el caso de la injustamente denominada *gripe española* de 1918-20, que afectó a más del 50% de la población mundial y fue responsable de más de 20 millones de muertes, de las que 140.000 se registraron oficialmente en España.

Durante las epidemias, las tasas de ataque entre la población general pueden oscilar entre el 10% y el 20%, pudiendo llegar hasta el 50% en comunidades cerradas como escuelas o guarderías. Las tasas de ataque específicas por edad están asociadas con el grado de exposición previa a cepas de virus gripales relacionadas con el subtipo epidémico, por este motivo la incidencia de la infección es generalmente mayor entre los niños. El impacto sanitario y económico de la gripe en términos de costes directos e indirectos es considerable si se tiene en cuenta que la enfermedad afecta a sujetos de todas las edades y varias veces a lo largo de la vida. Por ello, aunque la letalidad (proporción de fallecidos entre los enfermos) sea reducida para la mayor parte de los grupos etarios, el número de muertes entre el conjunto de la población es elevado. Se estima que entre 2.000 y 3.000 personas fallecen cada año en España por esta enfermedad, más del 90% de las muertes por gripe suceden en mayores de 60 años.

## Agente etiológico

Los virus gripales pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*. La gripe humana está causada por los géneros *Influenzavirus A* y *B*, y de modo más esporádico por el *C*. Los virus *A* y *B* son de simetría helicoidal con ARN monocatenario dividido en 8 segmentos. Poseen en la envoltura dos tipos de glucoproteínas con capacidad antigénica: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). La primera está implicada en la unión del virus a las células, mientras que la NA participa en la liberación de nuevas partículas virales de la célula diana y en la difusión de los viriones a través de la mucina del epitelio respiratorio.

Para el virus de la gripe *A* se han descrito un total de 15 HA y 9 NA, cuya combinación permite establecer distintos subtipos teóricos de virus. Cinco de ellos han causado por el momento, infección establecida en el hombre: H3N8, H1N1, H2N2, H3N2 y H1N2; y al menos 3 subtipos adicionales: H5N1 (Hong Kong, Vietnam), H9N2 (Hong Kong y China) y H7N7 (Holanda) han sido identificados, en alguna ocasión, como responsables de infección humana. El modo de denominar taxonómicamente a los virus gripales incluye el tipo y subtipo antigénico (para el virus influenza *A*), el lugar de aislamiento y el número y año del mismo. Por ejemplo, la cepa A/Moscow/10/99(H3N2), identifica un virus tipo *A*, subtipo H3N2, aislado en Moscú en 1999 y que corresponde la cepa 10 del mencionado año.

La ondas pandémicas de gripe son consecuencia de fenómenos de reagrupamiento genético de fragmentos de genoma (*genetic reassortment*) entre cepas humanas y animales, favorecido por la estructura segmentada del ARN, al coinfectar una misma célula. El reagrupamiento genético ocurre de forma espontánea y constante en la naturaleza entre los virus gripales tipo *A* que infectan fundamentalmente a las aves y también a diversos mamíferos, incluido el hombre. Los brotes epidémicos anuales por un mismo subtipo de virus, son debidos a variaciones menores vinculadas a cambios en las secuencias de aminoácidos, sobre todo de la HA, que dificultan el reconocimiento por el sistema inmunitario. La mayor variabilidad genética corresponde a los virus H3N2 que ha obligado a la OMS a recomendar 20 cambios en la composición de la vacuna desde 1972, frente a 11 cambios para el componente del virus de la gripe *B* y 7 del componente H1N1 del virus de la gripe *A*.

A finales del siglo XIX y en las dos primera décadas del siglo XX circularon predominantemente virus gripales A H3N2 y H3N8. La gran pandemia de 1918-20 fue producida por virus H1N1 de origen porcino. En 1957 apareció el subtipo H2N2 que originó la llamada gripe asiática, que aunque de morbilidad extraordinaria tuvo escasa letalidad. En 1968 se inició la pandemia de Hong Kong con la reaparición del subtipo de virus gripal A H3N2. Menos de 10 años después, en 1976, se produjo una epidemia entre reclutas en Fort Dix en New Jersey por una cepa tipo A H1N1; este brote causó gran alarma por la similitud entre la cepa aislada y las de origen porcino de la pandemia de 1918. Desde 1977 circulan simultáneamente cepas tipo A H3N2 y H1N1, siendo responsables en proporción variable de los cuadros de gripe que se registran en los diversos países. Este fenómeno parece nuevo, por cuanto hasta entonces, la irrupción de un nuevo subtipo de virus gripal desplazaba a las cepas hasta ese momento prevalentes.

### Cuadro clínico

La incubación de la enfermedad se realiza en 24-48 horas. La infección gripal comienza con la fijación del virus a receptores específicos del epitelio respiratorio con intensa replicación en las primeras 48-72 horas, o periodos más prolongados en los niños. La difusión del virus por contigüidad produce necrosis del epitelio ciliado de las vías respiratorias superiores y en ocasiones también de las inferiores con graves complicaciones por el compromiso pulmonar. La diseminación de la infección se realiza mediante aerosoles (gotitas de Pflügge) emitidos con los esfuerzos respiratorios al hablar, toser y estornudar.

Los síntomas iniciales son fundamentalmente de tipo sistémico con fiebre, generalmente elevada, cefalea, mialgias y malestar generalizado. A veces, síntomas digestivos. Los síntomas respiratorios con tos seca aparecen un poco más tarde y evolucionan a rinorrea y tos más productiva por afectación faríngea y conjuntival. Estos últimos síntomas pueden persistir días o semanas y se acompañan de astenia marcada. Este síndrome gripal es el más habitual en la gripe no complicada y es difícil de diferenciar –fuera de un contexto epidémico–, de otros cuadros clínicos producidos por otros virus como el sincitial respiratorio, parainfluenza, rinovirus, adenovirus y enterovirus.

La expresividad clínica de la enfermedad parece estar relacionada

con la exposición anterior, salvaje o vacunal, a antígenos del virus influenza. Así mismo, los niños suelen sufrir infecciones más benignas, aunque pueden padecer complicaciones como otitis y los más pequeños bronquiolitis y crup. No obstante, en los últimos años han sido publicados varios estudios que indican que el virus de la gripe es responsable de un número importante de ingresos hospitalarios en niños, en proporción similar a la registrada en los grupos de riesgo tradicionales; si bien, la mortalidad debida a esta infección en esta edad es muy baja.

Las complicaciones graves son producidas por el propio virus de la gripe o por infecciones bacterianas asociadas (*Streptococcus pneumoniae* y otras). Las complicaciones respiratorias son más comunes en sujetos de edad avanzada, en pacientes con enfermedades crónicas de tipo respiratorio, cardíaco, metabólico o renal, en enfermedades que cursan con inmunodeficiencia y en embarazadas a partir del segundo trimestre. El virus gripal puede causar neumonía intersticial en sujetos sin factores de riesgo identificados. De modo excepcional se han descrito casos de encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. Una complicación singular que puede ocurrir en menores de 18 años, asociada a la infección por virus influenza (fundamentalmente tipo B) y varicela-zoster es el síndrome de Reye, que cursa con encefalopatía y fracaso hepático y tiene una alta letalidad. El uso de ácido acetilsalicílico en estos procesos también se ha relacionado con la aparición del síndrome, por lo que se desaconseja el uso de este tipo de antipirético en niños supuestamente afectados de gripe.

## Vacunas antigripales

### TIPOS DE VACUNAS

Las vacunas antigripales empleadas en los últimos 60 años son de tipo inactivado procedentes de cultivos en huevo embrionado. Sucesivamente se han desarrollado tres tipos de vacunas inactivadas: de virus enteros, de virus fraccionados y de subunidades (HA y NA) de la envoltura viral. Posteriormente se han desarrollado vacunas adyuvadas en las que la respuesta inmunitaria a los antígenos vacunales se ve favorecida por la presencia de moléculas como el MF59. Aunque las indicaciones de estas vacunas no están todavía plenamente establecidas, su utilidad preferente estaría en aquellos sujetos en que por alguna circunstancia pudiera esperarse peor respuesta a la observada con las vacunas

convencionales. También están ya disponibles vacunas en las que los antígenos HA y NA son transportados por virosomas. Los virosomas son vesículas de 150 nm de tamaño, formados por compuestos fosfolipídicos que dan soporte a los antígenos inmunizantes y remedan al virión, de modo que se favorece la respuesta inmunitaria pero con menor reactogenicidad que en las vacunas de virus enteros.

Más recientemente se han desarrollado vacunas intranasales. En octubre de 2000, se registró en Suiza una vacuna antigripal intranasal inactivada de formulación virosomal que fue posteriormente retirada del mercado por su bajo perfil de seguridad. En junio de 2003 se ha registrado en EE.UU. una vacuna intranasal atenuada (FluMist) elaborada con virus vivo genéticamente modificado y atenuado por adaptación a temperaturas bajas. Estas vacunas se obtienen mediante procesos de reagrupamiento genético de los 8 segmentos del genoma, en que las cepas vacunales así logradas, contienen los genes de la hemaglutinina y neuraminidasa de las cepas salvajes frente a las que interesa proteger, y los genes de las cepas maestras adaptadas al frío; de este modo, la cepa vacunal puede multiplicarse en la nasofaringe pero no en el pulmón. Se pretende así inmunizar contra los tipos de virus gripales previsiblemente prevalentes con mínimo riesgo de infección grave.

Cada año la OMS realiza recomendaciones respecto a la composición de las vacunas antigripales a emplear en la siguiente temporada gripal. Tales recomendaciones se basan en las tendencias registradas en la difusión de virus gripales en la red de vigilancia epidemiológica desplegada en más de 80 países. Las vacunas recomendadas desde hace años incluyen productos inmunizantes de los virus gripales A (subtipos H3N2 y H1N1) y B. La composición recomendada para la temporada 2005-2006 es la siguiente:

- Cepa análoga a A/New Caledonia/20/99(H1N1).
- Cepa análoga a A/California/7/2004(H3N2).
- Cepa análoga a B/Shangai/361/2002.

## **INMUNOGENICIDAD**

No se conoce con precisión el nivel de anticuerpos capaz de neutralizar la infección por virus homólogos. Una respuesta adecuada a la vacunación, medida por reacción de inhibición de la hemoaglutinación,

sería para algunos autores  $\geq 1/40$ , otros consideran protectores títulos más elevados. Entre un 70% y un 90% de los vacunados desarrolla anticuerpos protectores. La edad y, sobre todo, el estado inmunitario precario ligado a enfermedades de base o a terapéuticas concomitantes juegan un papel determinante en la capacidad de respuesta a la vacunación. La mejor respuesta corresponde a los niños y adultos jóvenes. A partir de los 60 años la respuesta es peor. Algunas de las vacunas de última generación con nuevos adyuvantes han sido precisamente autorizadas a partir de los 60 ó 65 años.

## EFICACIA

Las actuales estrategias de vacunación pretenden fundamentalmente proteger a las personas con mayor probabilidad de complicaciones por razones de edad o enfermedades de base. En un metaanálisis realizado por Gross et al en 1995, la vacunación redujo la infección respiratoria en un 56%, la presentación de neumonía en un 53%, la hospitalización en un 50% y la mortalidad en un 68%. Un estudio más reciente de Nichol et al, halló una reducción destacada en las hospitalizaciones por causa cerebrovascular y cardiovascular y una reducción en la mortalidad por todas las causas del 50%. En España, un estudio de Puig-Barberá et al mostró, en mayores de 65 años, una reducción en la hospitalización por gripe y neumonía del 79%.

La eficacia de la vacunación en prevención de la enfermedad se sitúa entre un 70% y un 90%. Varios estudios retrospectivos en personas con condiciones de riesgo han encontrado una reducción de hasta un 50% en las tasas de infección respiratoria grave. La elevada frecuencia de complicaciones respiratorias se debe, fundamentalmente, a la extraordinaria capacidad de los virus gripales para destruir el epitelio respiratorio, especialmente de tráquea y bronquios superiores, favoreciendo el desarrollo de infecciones bacterianas diversas. Por ello la vacunación antineumocócica (con vacunas de polisacáridos 23 valentes) resulta un complemento ideal a la vacunación antigripal; en realidad, las indicaciones de ambas vacunaciones son muy similares.

La eficacia de la vacunación antigripal en niños ha sido menos estudiada. El interés de la vacunación pediátrica iría más allá de la protección individual de los vacunados; se basa en el destacado papel que tiene los niños en la propagación de los virus influenza. Algunas expe-

riencias, como la vacunación escolar durante el periodo 1962-87 realizada en Japón, han podido demostrar una reducción en la mortalidad por infección gripal en ancianos gracias a la vacunación rutinaria de los escolares que actúa suprimiendo fuentes de infección para los mayores. Todo ello exigiría alcanzar elevadas coberturas vacunales, para lo cual habría que disponer de vacunas asequibles desde un punto de vista económico y logístico (capacidad de producción, vías de administración, etc.). La vacuna intranasal atenuada comercializada en 2003 en EE.UU. puede abrir muchas posibilidades futuras en este sentido. Por el momento sólo ha sido autorizada para personas entre 5 y 49 años de edad.

## REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de las vacunas inactivadas es elevado. Como en otras inmunizaciones pueden aparecer síntomas locales leves que aparecen al cabo de unas horas de la vacunación y desaparecen en 24-48 horas; otros síntomas de tipo sistémico, como fiebre, son infrecuentes. Todos estos síntomas son más comunes con las vacunas de virus enteros.

En algunas personas, al parecer con mayor probabilidad en las nunca vacunadas contra la gripe, pueden presentarse síntomas *gripe-like*, con cefalea, sensación de quebrantamiento y mialgias que se resuelven en unos días.

Se han comunicado casos de hipersensibilidad como urticaria, angioedema y asma siguiendo a la vacunación, que estarían relacionados con respuestas anómalas a componentes de la vacuna. Sería el caso de las proteínas del huevo que contraindica, de modo genérico, el ulterior empleo de vacunas antigripales desarrolladas en huevo embrionado.

Una complicación excepcional es el síndrome de Guillain-Barré (SGB), señalada por primera vez 1976 en los EE.UU. durante la campaña vacunación antigripal con la cepa porcina A/New Jersey/76 en la que se observó un aparente incremento en el número de casos de SGB, estimándose el riesgo en 1 caso por cada 100.000 personas vacunadas. Aunque resulta muy difícil establecer asociaciones causales con una entidad infrecuente con un incidencia anual de 10-20 casos por millón de adultos, se ha sugerido que la vacunación antigripal podría a lo sumo suponer un riesgo adicional de SGB de un caso por millón de vacunados.

La vacuna antigripal intranasal inactivada suiza fue retirada del mercado por haber sido asociada a un aumento significativo del riesgo de parálisis facial, que afectaba a los músculos de un lado de la cara. El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la OMS ha recomendado la adopción de medidas de precaución adicionales para las nuevas vacunas intranasales, ampliando el periodo de seguimiento de los estudios clínicos.

## INDICACIONES

Las indicaciones de vacunación antigripal pueden clasificarse en tres grupos:

### 1. Personas con riesgo de sufrir complicaciones:

- Personas de edad  $\geq 65$  años. En algunos países y en algunas CC.AA. en España este límite son los 60 años. En EE.UU. la vacunación se recomienda a partir de los 50 años de edad. El motivo es que una buena proporción de las personas (alrededor de un 30%) entre 50 y 65 años padecen enfermedades de base que aconsejarían la vacunación.
- Pacientes con enfermedades crónicas que requieren cuidado médico continuado. Incluye entidades como cardiovascularopatías, enfermedades respiratorias (asma incluida), insuficiencia renal, diabetes y otras enfermedades metabólicas, así como situaciones de inmunosupresión de cualquier naturaleza.
- Infectados por el VIH.
- Residentes en instituciones para pacientes crónicos.
- Embarazadas en las que el segundo y tercer trimestre de gestación coincida con la temporada gripal. La vacunación está también recomendada en cualquier momento de la gestación si existe otra indicación concomitante (eg. diabetes).
- Niños en tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico.

### 2. Personas que pueden transmitir la gripe a otras personas de alto riesgo:

- Personal sanitario y no sanitario en contacto con pacientes de riesgo.



- Personal que trabaja en centros que atienden a pacientes crónicos.
- Personas que conviven o cuidan a pacientes de riesgo. Convivientes con niños de 0 a 23 meses de edad. Profesores y personal empleado en guarderías, que tengan contacto mantenido con niños de 0 a 23 meses de edad.

### 3. Otras indicaciones:

- Personas que realizan servicios esenciales para la comunidad (bomberos, Protección Civil, Policía, transporte público, etc.).

En 2004 la Academia Americana de Pediatría y los Centers for Disease Control and Prevention han recomendado la vacunación anual de todos los niños con edades comprendidas entre los 6 y los 23 meses, así como de los convivientes y profesores y personal empleado en guarderías con frecuente contacto con niños de 0 a 23 meses de edad.

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Con las formulaciones actualmente disponibles, vacunas trivalentes inactivadas, la vacuna debe administrarse anualmente. La época óptima son los meses de septiembre y octubre (en el hemisferio norte), pero si por cualquier circunstancia la vacunación no se ha practicado en ese momento, debe realizarse con posterioridad. La vía de administración es la intramuscular en los lugares acostumbrados: vasto externo en los niños más pequeños y deltoides en otros casos.

La vacuna puede administrarse a partir de los 6 meses de edad. En la tabla 1 se muestra la cuantía de las dosis (generalmente 0,5 ml) y el número necesario de las mismas. Es de interés destacar que, únicamente en niños menores de 9 años y nunca vacunados con anterioridad está indicado emplear pautas de dos dosis, separadas por un intervalo de 1 mes. En todos los demás casos debe emplearse una única dosis (tabla 1).

## CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de la vacunación antigripal son las generales de las vacunas. Como ya ha sido indicado las actuales vacunas se desarrollan en huevo embrionado, por lo que, las personas con hipersensibilidad a las proteínas de huevo no deben ser vacunadas.

**Tabla 1. Dosis de vacuna antigripal parenteral inactivada, según edad**

Grupo de edad	Volumen por dosis	Número de dosis	Vía de administración	Tipo de vacuna (virus)
6 - 35 meses	0,25 ml	1 ó 2 <sup>1</sup>	Intramuscular	Fraccionados o de subunidades
3 - 8 años	0,50 ml	1 ó 2 <sup>1</sup>	Intramuscular	
≥ 9 años	0,50 ml	1	Intramuscular	
Adultos	0,50 ml	1	Intramuscular	Enteros, fraccionados o de subunidades

<sup>1</sup> Únicamente en niños de <9 años que se vacunan frente a la gripe por primera vez está indicado emplear pautas de dos dosis, separadas por un intervalo de 1 mes.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

La vacuna debe conservarse entre +2 °C y +8 °C. No puede congelarse.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

Las vacunas registradas en España se muestran en las tablas 2-4. Aunque todas estas presentaciones vacunales están registradas en España, alguna de ella podría en este momento no estar comercialmente disponible.

**Tabla 2. Vacunas de virus enteros frente a la gripe comercializadas en España**

Especialidad Laboratorio	Presentación
VAC ANTIGRI PAL ENTE LETI Leti	1 Jeringa precargada de 0,5 ml

**Tabla 3. Vacunas de virus fraccionados frente a la gripe comercializadas en España**

Especialidad Laboratorio	Presentación
<b>FLUARIX</b> GSK	1 Jeringa precargada de 0,5 ml
<b>MUTAGRIP</b> Aventis Pharma	1 Jeringa precargada de 0,5 ml
<b>VAC ANTIGRIP FRAC LETI</b> Leti	1 Jeringa precargada de 0,5 ml
<b>VAC ANTIGRIPAL PASTEUR*</b> Sanofi Pasteur MDS	1 Jeringa de 0,5 ml
<b>VITAGRIPE</b> Berna	1 Jeringa precargada de 0,5 ml

**Tabla 4. Vacunas de virosomas frente a la gripe comercializadas en España**

Especialidad Laboratorio	Presentación
<b>INFLEXAL</b> Berna	1 Jeringa precargada de 0,5 ml

**Tabla 5. Vacunas de subunidades frente a la gripe comercializadas en España**

Especialidad Laboratorio	Presentación
<b>EVAGRIP</b> Medeva Pharma	1 Jeringa de 0,5 ml
<b>IMUVAC</b> Solvay Pharma	1 Jeringa de 0,5 ml
<b>CHIROFLU</b> Esteve	1 Jeringa de 0,5 ml
<b>PRODIGRIP</b> Sanofi Pasteur MSD	1 Jeringa de 0,5 ml
<b>CHIROMAS</b> Esteve	1 Jeringa de 0,5 ml
<b>GRIPAVAC<sup>1</sup></b> Sanofi Pasteur MSD	1 Jeringa de 0,5 ml

<sup>1</sup> No contiene tiomersal

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics* 2004; 113:1441-7.
- Bayas JM, Vilella A, Adell C, Bertran MJ. Gripe: riesgos de la enfermedad versus riesgos de la vacunación. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 756-757.
- Belshe RB, Nichol KL, Black SB, Shinefield H, Cordova J, Walker R, Hessel C, Cho I, Mendelman PM. Safety, efficacy, and effectiveness of live, attenuated, cold-adapted influenza vaccine in an indicated population aged 5-49 years. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(7):920-7.
- Campins M, Alemany L. Vacunación antigripal: ¿todo ventajas?. *Med Clin (Barc)* 2003; 1231: 703-4.
- Campins M, Torres M, Bayas JM, Serra C, Bruguera M. La vacunación del personal sanitario. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 583-591.
- Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murria GD, Stott DJ. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:93-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53(No. RR-6): 1-39.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48 (RR 4): 1-28.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46: 1-24.
- Centers for Disease Control and 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.
- De Mateo S. La importancia de la vigilancia en el control y la prevención de la gripe. *Vacunas* 2002; 3 (Supl 1): 9-13.

- D'Heilly SJ, Lockman JL, Nichol KL. Adherence of mass vaccinators to timing guidelines for influenza vaccination. *Am J Prev Med* 2004; 26:46-50.
- Fukuda K, Levandowski RA, Bridges CB, Cox NJ. Inactivated Influenza Vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA, Saunders Company, 1999; 339-370.
- García de Lomas J. Gripe, ¿una nueva pandemia? ¿mito o realidad posible. Disponible en: <http://www.aev.es/aev/html/biblio/temaMes/temaOct012003.htm> (Acceso el 7 de enero de 2004).
- Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome—insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child*. 2001; 85:351-3.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-27.
- Horcajada JP, Pumarola T, Martínez JA, Tapias G, Bayas JM, de la Prada M et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *Eur Respir J* 2003; 21:303-7.
- Humiston SG, Szilagyi PG, Iwane MK, Schaffer SJ, Santoli J, Shone L, Barth R, McInerney T, Schwartz B. The feasibility of universal influenza vaccination for infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158(9):867-74.
- Hurwitz ES, Nelson DB, Davis C, Morens D, Schonberger LB. National surveillance for Reye syndrome: a five-year review. *Pediatrics*. 1982; 70: 895-900. Izurieta HS, Thompson
- Jiménez R, Larrauri A, Carrasco P, Esteban J, Gómez-López LI, Gil A. Influenza coverages in Spain and vaccination-related factors in the subgroup aged 50-64 years. *Vaccine* 2003; 21: 3550-5.
- Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, Black S, Shinefield H, Fukuda K. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342:232-9.
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999; 281:901-7.
- Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, Wright PF. Burden of interpandemic influenza in children younger

- than 5 years: A 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185: 147-52.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322-32.
- Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, Stephenson I, Wood J, Ypma E, Zambon MC. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet* 2001; 357: 1937-43.
- Puig-Barbera J, Márquez S, Masoliver A, Lloria F, Ortega A, Gil M, Calero MJ. Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 526-30.
- Pumarola T, Marcos MA, Jiménez de Anta MT. Variaciones antigénicas del virus de la influenza como determinante epidemiológico clave. *Vacunas* 2002; 3 (Supl 1): 1-
- Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2004-2005 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2004; 79: 88-92. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7909.pdf> (Acceso el 12 de diciembre de 2004).
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001; 344: 889-96. Reina J. La vacuna antigripal en las mujeres embarazadas. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 542-3.
- Rodríguez Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Vacuna antigripal. En: Salleras LI, editor. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*, 2º ed. Barcelona: Masson SA, 2003; 331-362.
- WHO. Avian influenza A(H5N1) in humans in Viet Nam and in poultry in Asian countries - update 2. Disponible en: [http://www.who.int/csr/don/2004\\_01\\_16/en/](http://www.who.int/csr/don/2004_01_16/en/) (Acceso el 16 de enero de 2003). [www.who.int/vaccine\\_safety/topics/influenza/intranasal/es/](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/intranasal/es/)

## 7.d. Fiebre tifoidea

ALFREDO BLANCO QUIRÓS

### Introducción

Existe una gran variedad de salmonelas con diferentes serotipos y características. De momento sólo se dispone de vacunas frente a *S. typhi* y estamos lejos aún de obtener las que protejan frente a las infecciones gastrointestinales, ni siquiera frente a las causadas por los serotipos más comunes.

En el adulto puede ser relativamente fácil diferenciar las infecciones producidas por salmonelas tíficas (*S. typhi* y *S. paratyphi*), que originan cuadros sépticos, de las infecciones ocasionadas por las salmonelas no-tíficas, que suelen cursar con sintomatología gastrointestinal. En el niño esta diferenciación es mucho más difícil de establecer. Lo mismo ocurre en poblaciones de riesgo (pacientes con inmunodeficiencias, asplenia, drepanocitosis, etc.), en los que con frecuencia la clínica es atípica.

### Agente etiológico

El género *Salmonella* forma parte de la familia *Enterobacteriaceae*, bacilos Gram-negativos, aerobios y anaerobios facultativos que crecen en medios habituales. Poseen tres antígenos de interés: el antígeno O, somático (lipopolisacárido de la pared), el H (antígeno proteico flagelar) y el antígeno capsular K, con una única especificidad antigénica, el antígeno Vi asociado a la virulencia, y que sólo presentan algunas salmonellas. Clásicamente se dividían en 3 especies: *S. typhi*; *S. choleraesuis* y *S. enteritidis* (>2.000 serotipos). Basándose en los antígenos somáticos (O) se diferencian en serogrupos, y de acuerdo a los antígenos flagelares (H) en serotipos. Sin embargo su clasificación es compleja, incluso utilizando métodos genéticos.

## Epidemiología

### MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La vía de transmisión de las infecciones por salmonelas es fecal-oral. Pueden transmitirse por vía directa, persona a persona, incluso una vez remitida la enfermedad, ya que durante la convalecencia el individuo continúa eliminando microorganismos a través de las heces durante un período variable de tiempo, lo que constituye el estado de portador. Un frecuente vehículo de transmisión de salmonelas son las manos del enfermo o portador, lo que adquiere una importancia relevante en el caso de los manipuladores de alimentos, así como en cuidadores de niños y personal sanitario. También pueden ser vehiculizadas a través del agua y alimentos, que pueden contaminarse al ser regados con aguas fecales.

En un adulto sano la cantidad mínima infectante es elevada, alrededor de un millón de gérmenes, lo que limita la posibilidad de infección. En niños y en individuos de riesgo esta cantidad es mil veces inferior, lo que incrementa el riesgo de enfermar de estos grupos de población.

### FACTORES DE RIESGO

El riesgo de infección por *Salmonella* spp. varía en función de factores ambientales (las condiciones sanitarias) y de factores individuales (estado inmunitario del individuo).

*Recién nacidos y lactantes.* La transmisión materno-fetal siempre es alarmante, pudiendo cursar como sepsis o meningitis. En el lactante menor de 6 meses las gastroenteritis se producen a partir de ingestiones de una baja cantidad de microorganismos y son graves, siendo en este grupo de población donde se concentra la mayor proporción de muertes en nuestro medio.

*Inmunodeficiencia y SIDA.* Las infecciones por *Salmonella* spp. son frecuentes en niños con SIDA y suelen cursar de forma atípica, con fiebre pero sin clínica gastrointestinal. Lo mismo sucede en niños inmunodeprimidos por otra causa (neoplasias, terapia inmunosupresora, inmunodeficiencias primarias, etc.).

*Esplenectomía y drepanocitosis.* La ausencia congénita (asplenia) o la extirpación del bazo facilita las infecciones por ciertas bacterias



encapsuladas como neumococo y *Haemophilus influenzae*, así como también las producidas por *Salmonella* spp. En la drepanocitosis ya existe riesgo incluso antes de realizarse una esplenectomía terapéutica, debido a la hiposplenía funcional que padecen estos pacientes. Se ha descrito un mayor riesgo de fiebre tifoidea en los enfermos homocigotos (SS) pero también en los portadores heterocigotos (SA).

Situaciones de riesgo y viajes. En países desarrollados el riesgo de infecciones graves por salmonelas es bajo, pero puede aumentar en situaciones en las que no se realice un tratamiento correcto de las aguas residuales (campamentos, comunidades marginales...). Por el mismo motivo, los viajes a países en vías de desarrollo, especialmente a zonas rurales, constituyen una situación de riesgo de adquisición de la enfermedad.

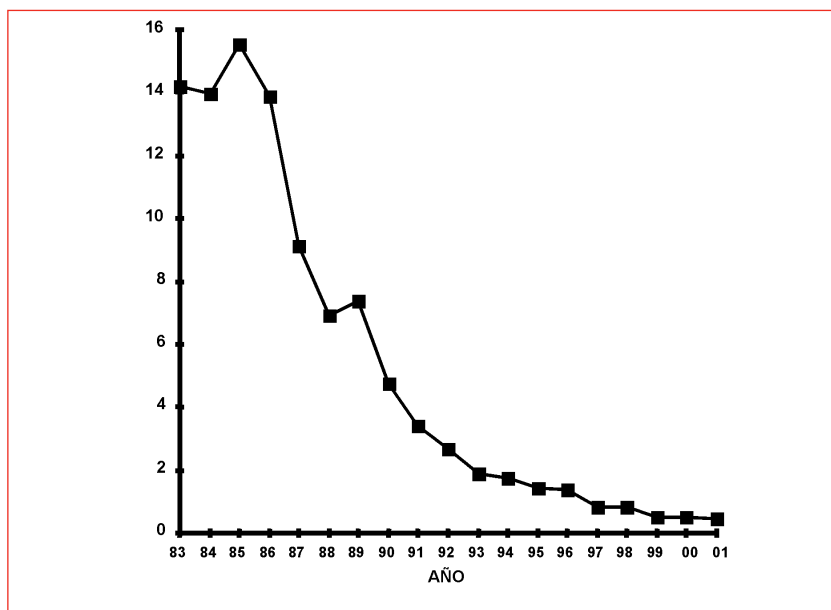
## INCIDENCIA EN EL MUNDO

La frecuencia de las infecciones por salmonelas varía mucho en función de la zona geográfica, las condiciones sanitarias del entorno, la edad del individuo, etc., pero con gran probabilidad es superior a la estimada en las estadísticas oficiales. Las infecciones por salmonelas son endémicas en muchos países de América Central y del Sur, África y el Suroeste Asiático. En estas zonas se producen unos 16 millones de casos nuevos al año, con más de medio millón de muertes por fiebre tifoidea. En Europa, todavía constituyen un problema sanitario en países del Mediterráneo, Europa del Este y antiguas repúblicas de Rusia. Otro problema añadido es la creciente resistencia de las cepas de salmonela a antibióticos, incluido el ácido nalidíxico.

## INCIDENCIA EN ESPAÑA

Las infecciones por *S. enteritidis* son las más habituales en nuestro país, mientras que la *S. typhi* representa un porcentaje bajo, seguramente inferior al 2-3% de todas las salmonelosis diagnosticadas en España. La fiebre tifoidea es una enfermedad de declaración obligatoria y los datos recogidos en el Boletín Epidemiológico Nacional muestran un fuerte caída de la incidencia de estas infecciones desde 1985, con 6.067 casos declarados (15,5/100.000 habitantes), hasta el año 2001, con un total de 174 casos (0,44/100.000 habitantes), como se refleja en la figura 1. La

**Figura 1. Evolución de la incidencia de fiebre tifoidea en España. 1983-2001**



incidencia de fiebre tifoidea permanece estabilizada en la actualidad (181 casos en el 2002, lo que supone una incidencia de 0,46/100.000 habitantes).

## Vacunas frente a *S. typhi*

### COMPOSICIÓN

En 1896 Pfeiffer y Kolle ensayaron por primera vez un preparado de *S. typhi* inactivado por calor. Actualmente existen vacunas inactivadas (de células enteras o de antígenos capsulares) y atenuadas, y prácticamente todas ellas proceden de la cepa Ty2 aislada por Félix en 1915.

### VACUNAS INACTIVADAS DE CÉLULAS ENTERAS

En la actualidad todavía se producen vacunas mediante la inactivación por calor y fenol de suspensiones de *S. typhi*, aunque éstas no están disponibles en nuestro país.

## VACUNAS ACELULARES

Aún no está identificada la especificidad de la respuesta inmunitaria que confiere protección persistente en las infecciones naturales, si bien parece importante la inmunidad frente al antígeno Vi, por eso la mayoría de las vacunas acelulares se basan en dicho antígeno. Una limitación de estas vacunas es que la molécula Vi se comporta como un antígeno T-independiente, por lo que no genera inmunidad a largo plazo. Aunque se investiga su conjugación con proteínas para paliar esta limitación, todavía no existen preparados disponibles.

## VACUNAS ATENUADAS

Se preparan a partir de la cepa Ty2. La única vacuna atenuada comercializada es la denominada Ty21a, que contiene *S. typhi* en las que una mutación produce una alteración metabólica incompatible con su supervivencia. Produce una respuesta secretora mediada por IgA, pero al ser un microorganismo vivo también causa inmunidad sistémica humoral y celular. Se ha sugerido la posibilidad de que produzcan cierta inmunidad cruzada frente a *S. paratyphi* A y B.

En la actualidad, existen dos vacunas disponibles en nuestro país:

- *Vacuna viva oral atenuada (Ty21a)*. Constituida por la cepa Ty21a tratada mediante mutagénesis química perdiendo factores de virulencia. La bacteria vacunal se replica en el intestino durante un corto periodo de tiempo (<3 días), con lo que se evita su transmisión.
- *Vacuna polisacárida capsular parenteral (ViCPS)*. Contiene el antígeno Vi de la cepa Ty2. Al tratarse de una vacuna polisacárida, la memoria que produce es T-independiente.

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

La vacuna Vi se comporta como T-independiente, por lo que es poco inmunógena en menores de 2 años. La eficacia de esta vacuna en áreas endémicas se estima entre el 55-74%. A pesar de todo no se conocen los anticuerpos ni los antígenos relacionados con la protección. La vacuna atenuada oral genera una tasa de anticuerpos circulantes menor, pero induce una respuesta inmune celular y una importante producción

de IgA secretora a nivel intestinal, lo que probablemente es la causa de la protección que confiere.

La eficacia de las vacunas antitifoideas continúa siendo limitada, Los resultados son variables y la discordancia quizás se deba a que los ensayos clínicos suelen hacerse en países con salmonelosis endémica dónde la inmunización vacunal se mezcla con la producida por el contacto con las cepas salvajes. No se puede asegurar objetivamente que algún preparado vacunal sea más eficaz. La elección del tipo de vacuna depende de circunstancias individuales como la existencia de contraindicaciones para el uso de vacunas atenuadas, etc.

## INDICACIONES

Las vacunas antitifoideas no protegen frente a ninguna salmonella que no sea *S. typhi*. Además, su protección es parcial y transitoria, por ello las indicaciones son restringidas. La vacuna estará indicada en nuestro país en los siguientes casos:

- Viajeros a zonas endémicas: endémicas (Subcontinente Indio, Sudeste Asiático, Oriente Medio, Africa y ciertas zonas de América Central y del Sur) o en zonas con brote epidémico.
- Personas que trabajan en cloacas o con aguas residuales.
- Personas en contacto íntimo con un portador cuyo estado no puede ser erradicado.
- Trabajadores de laboratorio donde se aísla o se manipula regularmente *Salmonella typhi*.

## Pautas y vías de administración

### VACUNAS ATENUADAS ORALES

Se administra, via oral, una cápsula entérica a días alternos hasta un total de 3 cápsulas. La toma se realiza con el estómago vacío, al menos una hora antes de la comida, y acompañada de un líquido frío. No debe masticarse para evitar la destrucción de la cepa atenuada por el líquido gástrico. Igualmente, no deben administrarse antibióticos de manera concomitante por la posible destrucción de la cepa vacunal. En regiones endémicas con riesgo de exposición continuado se administra una dosis

de recuerdo cada 3-5 años. En viajeros procedentes de zonas no endémicas se recomienda la revacunación después de un año, ya que carecen del recuerdo natural. El efecto protector aparece a las 2 semanas de la última dosis. Puede aplicarse en niños a partir de los 6 años de edad.

## **VACUNA INACTIVADA DE ANTÍGENO VI**

Se administra una dosis (0,5 ml) por vía intramuscular (vía subcutánea en caso de diátesis hemorrágica). Cuando sea necesario mantener la protección se aplicará una dosis de recuerdo cada 2 años. No debe utilizarse en menores de 2 años por su escasa respuesta inmunogénica. La respuesta de anticuerpos aparece a la semana de la administración.

## **SEGURIDAD**

La vacuna Ty21a oral produce reacciones adversas en raras ocasiones pudiendo ocasionar molestias abdominales, náuseas, vómitos, fiebre, cefalea, exantema cutáneo o urticaria. Los efectos secundarios de la vacuna parenteral ViCPS también son poco frecuentes y consisten en fiebre, cefalea y reacciones locales del tipo de eritema o induración.

## **CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES**

Presentan las contraindicaciones generales de las vacunas (ver capítulo 3.h.).

La vacuna parenteral de antígeno Vi no debe administrarse a niños menores de 2 años por la pobre respuesta inmunitaria que tienen a polisacáridos. Las vacunas antitifoideas parenterales no interactúan con otras vacunas, pero deben inyectarse en sitios diferentes, tampoco con la polio oral.

La vacuna oral atenuada no debe administrarse en niños menores de 6 años, ya que no existe información suficiente sobre su uso en ese grupo de edad. Por otra parte, al incluir bacterias vivas, no se recomienda a personas inmunocomprometidas, incluyendo personas infectadas por VIH, ni embarazadas. Al ser una vacuna que requiere replicación en el tracto gastrointestinal, no debe aplicarse en el curso de afecciones gastrointestinales. Debido a la posible inhibición de la cepa, se deben tener en cuenta las siguientes indicaciones en la prescripción de anti-

palúdicos: no administrar mefloquina durante las 24 horas anteriores y los 3 días posteriores a la vacunación; en el caso de utilizar proguanil es preferible no iniciar la quimioprofilaxis durante los 10 días siguientes a la última dosis de vacuna. No presenta interacciones con la cloroquina. Igualmente, no deben usarse antibióticos durante los 7 días previos y 7 días posteriores a la administración de la vacuna oral.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

Las vacunas antitifoideas disponibles en España se muestran en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Vacunas antitifoideas inactivadas comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Composición	Conservación	Presentación
<b>Typhim Vi</b> Sanofi Pasteur MSD	Ag. Polisacárido Vi 25 µg /0,5 ml	2 a 8 °C No congelar	Jeringa precargada Con 0,5 ml

**Tabla 2. Vacunas antitifoideas atenuadas comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Composición	Conservación	Presentación
<b>Vivo tif</b> Berna	<i>S. typhi</i> atenuada (Ty21a) >2x10 <sup>9</sup>	2 a 8 °C Proteger de la luz No congelar	3 cápsulas entéricas

## Bibliografía

- Esteban C, Sanz J, Muñoz AR y col. Antiinfecciosos vía general. En, LF Villa, Medimecum, guía de terapia farmacológica 2003. 8ª ed. Adis Internacional. Madrid 2003; pag. 497-503.
- Gendrel D. Salmonelloses de l'enfant. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Pédiatrie 4-270-A-10; 1997: 1-8.
- Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med 2002; 347: 1770-1782.

- Peter G, Hall CB, Halsey NA y col. Red Book. Enfermedades infecciosas en Pediatría. Ed.24<sup>a</sup>. Interamericana. Buenos Aires 1999: 487-493.
- Ríos M, García JM, Cubedo M, Pérez D. Análisis de series temporales en la epidemiología de la fiebre tifoidea en España. Med Clin 1996; 106: 686-689.
- Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. N Engl J Med 2002; 347: 505-516.
- Sihna A, Sazawal S, Kumar R, y col. Typhoid fever in children aged less than 5 years. Lancet 1999; 354: 734-737.
- Taberner JL, Jiménez MT, Prats G. Vacuna antitifoidea. En, L Salleras, Vacunaciones Preventivas, 2<sup>a</sup> ed. Masson Barcelona 2003; pag. 465-481.

## 7.e. Cólera

FERNANDO CARRERAS VAQUER

### Introducción

El cólera es una enfermedad bacteriana intestinal, aguda, producida por una enterotoxina de *Vibrio cholerae* que, de forma súbita, provoca una diarrea acuosa profusa sin dolor, vómitos esporádicos y, en casos no tratados deshidratación rápida, acidosis metabólica y colapso circulatorio, si bien existe un alto porcentaje de casos leves y subclínicos.

### Agente etiológico

*Vibrio cholerae*, es una bacteria Gram-negativa, aerobia y anaerobia facultativa, halófila, no capsulada, no esporulable. Existen dos serogrupos capaces de producir cólera el O1 y el O139. El serogrupo O1 presenta dos biotipos: Clásico y El Tor, y cada uno de ellos posee 3 serotipos, Inaba, Ogawa y Hikojima.

### Epidemiología

La séptima y actual pandemia se inició en 1961 en las Islas Célebes en Indonesia y fue producida por *V. cholerae* El Tor. La tasa de ataque, incluso en las epidemias graves, rara vez sobrepasa el 2%. El número de casos graves suele ser bajo y si son tratados la mortalidad no suele superar el 1%. El cólera puede afectar a 1 de cada 500.000 viajeros procedentes de Occidente que permanezcan 1 mes o más en zonas endémicas del trópico. En los países endémicos los niños menores de 5 años tienen un riesgo de padecer la enfermedad 10 veces superior a los jóvenes de 20 años.

### MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El principal reservorio es el ser humano. Las aguas de consumo se contaminan a partir de aguas residuales fecales si las condiciones de sali-



nidad y temperatura son apropiadas actuando como reservorio medioambiental de la enfermedad. Para su larga supervivencia en el ambiente, es necesaria la asociación al plancton, conchas, vegetación y animales como crustáceos, moluscos, cefalópodos y otros. El cólera se transmite por la ingesta de agua o alimentos contaminados. La propagación de la enfermedad en la comunidad está ligada a la presencia o no de agua potable, y se ve favorecida cuando la temperatura y la humedad son elevadas.

### **MEDIDAS DE AISLAMIENTO**

Es una enfermedad de declaración obligatoria nacional e internacional, siendo una de las enfermedades cuarentenables contempladas en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI).

### **PERIODO DE INCUBACIÓN**

El período de incubación oscila entre unas horas y cinco días, siendo con mayor frecuencia de 2 a 3 días. A los efectos del RSI es de cinco días.

### **INCIDENCIA MUNDIAL**

Según la Organización Mundial de la Salud, se declaran al año cerca de 200.000 casos de cólera con aproximadamente 3.000 defunciones, afectando a unos 60 países. Los deficientes sistemas de vigilancia y la falta de declaración de casos motivada por las penalizaciones al comercio y la pérdida del turismo en los países afectados, hace que la OMS estime que solamente sean declarados del 5-10% de los casos reales. En la actualidad las zonas más afectadas se encuentran en el Subcontinente Indio, Sudeste Asiático, Oriente Medio, Indonesia, norte y este de África y en menor medida en algunos países de América Latina. La distribución mundial de la enfermedad se muestra en la figura 1.

### **INCIDENCIA EN ESPAÑA**

En España en 1979 se produjo el último brote autóctono de cólera en forma de pequeños brotes epidémicos diseminados por todo el país. Actualmente sólo se notifican casos importados.

**Figura 1. Distribución mundial del cólera**

## Vacunas frente al cólera

### COMPOSICIÓN

Las dos vacunas más importantes actualmente utilizadas para la prevención del cólera son la vacuna oral inactivada de células completas más subunidad B (BS-WC; Dukoral) y la vacuna oral de gérmenes vivos atenuados (CVD 103-HgR; Orochol). La vacuna oral inactivada (Dukoral) contiene cuatro componentes antigénicos del *Vibrio cholerae* 01, dos de ellos inactivados por formol y los otros dos por calor (dosis total:  $10^{11}$  vibriones) a los que se agrega, por dosis de vacuna, 1 mg de la subunidad B recombinante (porción inmunogénica y no toxigénica) de la enterotoxina colérica. Los componentes antigénicos utilizados son del biotipo Clásico (Inaba y Ogawa) y del biotipo El Tor (Inaba).

### INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

La respuesta a la vacuna con anticuerpos séricos antibacterianos se observa entre el 50 y 80% de los inmunizados, siendo los antitóxicos del 60 al 80%. Los títulos alcanzan el máximo en 2 semanas e inician su descenso entre los 3 y 6 meses, aunque la protección es más prolongada en

el tiempo. La antitoxina se eleva tras la primera dosis, mientras la respuesta antibacteriana requiere dos dosis, elevando las IgA en la mucosa a cifras comparables a las inducidas por la enfermedad.

En adultos proporciona una protección del 80-85% los primeros 6 meses manteniéndose al 63% a los 3 años. En niños vacunados entre los 2 y 6 años la respuesta es igual de efectiva en los primeros seis meses, disminuyendo al 33% a los dos años.

Debido a la relación existente entre la subunidad B de la toxina del cólera y la toxina termolábil del *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), esta vacuna también protege parcialmente frente a la diarrea del viajero. La eficacia de la vacuna en la prevención de la diarrea grave o moderada es del 60%. La eficacia protectora con relación a todos los tipos de diarrea del viajero variará dependiendo de la prevalencia de ETEC, existiendo variaciones considerables entre las diferentes estaciones y áreas geográficas. La eficacia protectora contra la ETEC es de corta duración, ya que dura aproximadamente 3 meses.

## INDICACIONES

La vacunación esta indicada para la prevención del cólera causado por *V.cholerae* 01 en viajeros adultos y niños mayores de 2 años de riesgo que van a visitar áreas endémicas o zonas con una epidemia en curso o previsible. Especialmente los trabajadores sanitarios, educadores y personas que vayan a mantener estrecho contacto con la población local, así mismo se deberá valorar su indicación en los viajeros frecuentes y en viajes de larga duración. En la actualidad ningún país exige oficialmente la certificación de vacunación contra esta enfermedad.

No está indicada su inclusión en el Programa Ampliado de Inmunizaciones de la OMS (PAI) en las zonas endémicas por existir grandes diferencias con el resto de las vacunas incluidas en dicho programa: grupos de edad, secuencia de dosis, refuerzos, limitación de efectividad y elevado coste. La OMS esta realizando estudios sobre su utilización en vacunaciones en masa como herramienta de salud pública en poblaciones de muy alto riesgo para contener y prevenir epidemias.

También está indicada esta vacuna para la inmunización activa de adultos y niños que van a visitar áreas con un gran riesgo de enfermedad diarreica causada por *Escherichia coli* enterotoxigénica.

## PAUTA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vacuna se presenta en un vial de 3 ml y una bolsita que contiene 5,6 g de bicarbonato de sodio en gránulos efervescentes. Se administran mezclados con agua (aproximadamente 1,5 dl). En los niños 2 a 6 años, la mitad de la cantidad de la solución de bicarbonato de sodio mezclada con el agua se tira y a la parte restante (aproximadamente 0,75 dl) se le añade el vial de la vacuna.

La inmunización básica consiste en 2 dosis de la vacuna para los adultos y niños mayores de 6 años. Los niños de 2 a 6 años de edad deben recibir 3 dosis. Las dosis deben administrarse con intervalos de al menos 1 semana. Si transcurren más de 6 semanas entre las dosis se debe reiniciar la pauta. Para la protección óptima a largo plazo, se recomienda una dosis de recuerdo para los adultos después de 2 años. Los niños de 2 a 6 años deben recibir una dosis de recuerdo después de 6 meses.

## SEGURIDAD E INTERACCIONES

No se han comunicado efectos secundarios de relevancia, excepto algunas molestias intestinales o pequeños episodios de diarrea, que se han dado con similar frecuencia en los grupos de placebo. Al ser una vacuna lábil al medio ácido, se debe evitar tomar alimentos y bebidas 2 horas antes y 1 hora después de la vacunación, ya que los alimentos y/o bebidas aumentan la producción de ácido en el estómago y el efecto de la vacuna puede alterarse.

## CONTRAINDICACIONES

Las generales de las vacunas inactivadas, careciendo de contraindicaciones específicas. No se ha estudiado su seguridad en embarazadas ni en inmunodeprimidos.

## CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Almacenar refrigerada entre +2 °C - +8 °C. No congelar.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

En España no hay comercializada ninguna vacuna contra el cólera, aunque puede adquirirse a través del Servicio de Suministro de

Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española del Medicamento la vacuna oral inactivada (tabla 1).

**Tabla I. Presentaciones comerciales de la vacuna del cólera que pueden obtenerse en España**

Vacunas Laboratorio	Composición	Presentación
Orochol/Berna Oral atenuada	Sobre A: - Vibrio cholerae O1 - Bacterias vivas atenuadas de la cepa CVD-103 (Hg -R) $2 \times 10^8$ - Liofilizada - Sacarosa - Lactosa - Aspartamo - Sorbitol  Sobre B: - Bicarbonato sodico - Ac. ascorbico	Dos sobres: uno con gérmenes liofilizados y otro con solución buffer  Disolución de los dos sobres en el liquido para ingestión: - 50ml para niños < de 5 años - 100ml para niños > de 5 años

## Bibliografía

- Chin J. El control de las enfermedades transmisibles.(Publicación Científica y Técnica nº 581). Organización Panamericana de la Salud. 17ª ed. 2001.
- Cholera Vaccines. World Health Organization. Weekly epidemiological record Nº. 16, 2001.
- Garrido P, Carreras F, Alonso M, y Quintana C. Vacuna Anticolérica, Vacunaciones Preventivas. L. Salleras 2ª ed.: Manson. 2003.
- Reglamento Sanitario Internacional - tercera ed. anotada OMS. 1983.
- Viajes Internacionales y Salud; situación a 1 de enero de 2003. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2003.
- World Health Organization. State of the world's vaccines and immunization 2002.
- World Health Organization Report on Global Surveillance of Epidemic-prone infectious Diseases. 2000.

## 7.f. Fiebre amarilla

FERNANDO CARRERAS VAQUER Y FRANCISCO GIMÉNEZ SÁNCHEZ

### Introducción

La fiebre amarilla es una fiebre hemorrágica de origen vírico cuya letalidad en periodos epidémicos supera el 50%. Esta enfermedad ha sido reconocida como un importante problema de salud pública, habiéndose producido en los últimos años un incremento de casos debido, en gran medida, a la disminución de la cobertura de las inmunizaciones, al abandono de los programas de control del mosquito y a los movimientos migratorios desde zonas rurales a urbanas.

### Agente etiológico

El virus de la fiebre amarilla es un arbovirus de la familia *Flaviviridae*, género *flavivirus*. Se trata de un virus pequeño de 35 a 45 nm, compuesto por un core de forma icosaédrica. El genoma es una molécula de ARN, de cadena simple y de polaridad positiva, rodeada por una envoltura lipídica. La infección natural confiere protección a largo plazo y no se conocen segundos ataques, por lo que se supone que la inmunidad dura toda la vida.

### Epidemiología

#### MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El virus de la fiebre amarilla infecta a los humanos y a otros vertebrados, principalmente a monos y chimpancés. El virus es transmitido de un animal a otro por la picadura de un mosquito. La hembra del mosquito *Aedes aegypti* también puede transmitir el virus por vía transovárica a una pequeña proporción de su descendencia, manteniéndose éste en los huevos durante la estación seca (transmisión vertical), actuando por tanto el mosquito como reservorio del virus.

Hay tres modelos de transmisión de la enfermedad: selvático, urbano e intermedio. En África concurren los tres, mientras que en Sudamérica sólo aparecen el selvático y el urbano.

- *Fiebre amarilla selvática.* En los bosques tropicales la fiebre amarilla afecta a los monos, éstos son infectados por mosquitos salvajes (*A. africanus*, *Haemagogus* y otros), que pican a las personas que entran en las zonas boscosas, dando lugar a casos esporádicos, la mayoría de ellos son hombres jóvenes que trabajan en los bosques.
- *Fiebre amarilla urbana.* La transmisión se realiza a partir de un hombre enfermo con viremia. Pueden aparecer grandes epidemias cuando viajeros introducen el virus en áreas con alta densidad de población y los mosquitos domésticos (*Aedes aegypti*) transmiten la enfermedad persona a persona.
- *Fiebre amarilla intermedia.* En las sabanas de África, húmedas o semihúmedas, pueblos separados en una misma área geográfica sufren casos simultáneos. En este modelo los mosquitos semidomésticos infectan tanto a monos como a humanos. El número de infectados suele ser inferior que en el modelo anterior. Este tipo de brote es el más común hallado en las últimas décadas en África.

## MEDIDAS DE AISLAMIENTO

En el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) se establece que, en el caso de las personas viajeros internacionales procedentes de un área infectada que no estén en posesión de un certificado válido de vacunación antiamarílica, las autoridades sanitarias de las zonas donde exista el mosquito vector podrán disponer el aislamiento del viajero hasta el comienzo del periodo de validez del Certificado Internacional de Vacunación (10 días desde la primovacunación) o por un máximo de seis días, contados desde la fecha de la última exposición posible a la infección, si este periodo fuera más corto que el anterior.

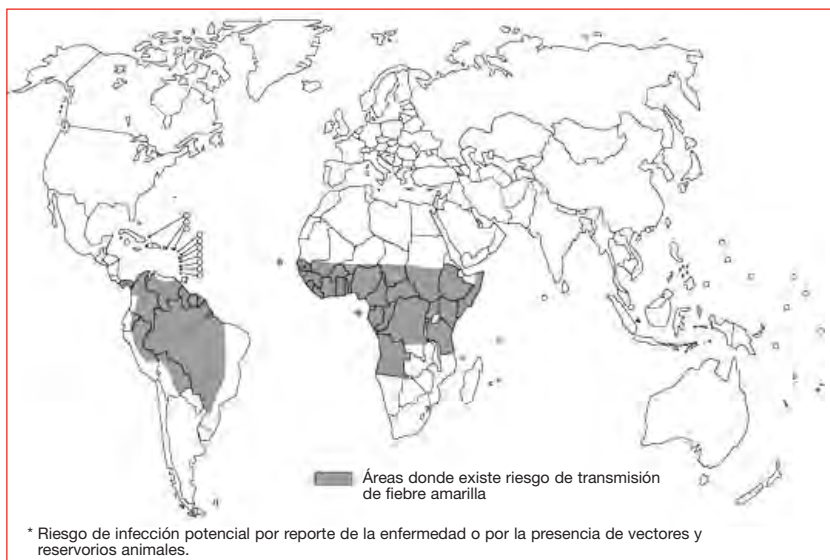
## PERIODO DE INCUBACIÓN

Oscila entre 3 y 6 días. A los efectos del RSI, se fija en 6 días el periodo de incubación de esta patología.

## INCIDENCIA MUNDIAL

La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo se producen aproximadamente 200.000 casos de fiebre amarilla al año, con 30.000 fallecidos. Su distribución afecta al África Tropical, entre los 15° latitud norte y 10° latitud sur, es decir, en el límite meridional del Sahara hasta Angola, y de la costa oriental a la occidental en longitud geográfica. Y en América del sur, entre 10° latitud norte y 20° latitud sur, comprendiendo el bajo Amazonas y el sur de América central. Un área de densos bosques en el norte de Panamá constituye el límite de la región epizoótica (figura 1).

**Figura 1. Fiebre amarilla, 2002**



Fuente: OMS, 2002. [www.who.int](http://www.who.int)

Actualmente 33 países de África, con una población de 508 millones de personas, están en riesgo. En América del Sur la fiebre amarilla es endémica en diez países y se consideran zonas de alto riesgo Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela.

## INCIDENCIA EN ESPAÑA

España es un país libre de fiebre amarilla.



## Cuadro clínico

La enfermedad varía desde los síntomas inespecíficos hasta la fiebre hemorrágica. El comienzo suele ser con fiebre, escalofríos, malestar general, dolor de cabeza, dolor de espalda, mialgia generalizada, náuseas y mareos. En el examen físico el paciente presenta sensación de enfermedad grave, congestión de conjuntivas y cara y bradicardia relativa respecto a la fiebre (Signo de Faget). En la analítica se objetiva leucopenia con relativa neutropenia. Esta fase es conocida como período de infección y suele durar unos tres días y puede verse seguido de un período de remisión de 2 a 24 horas de duración donde la fiebre y los síntomas desaparecen.

En el 15-25% de los pacientes la enfermedad reaparece de forma más severa (período de intoxicación) con fiebre, vómitos, dolor epigástrico, ictericia, fallo renal y diátesis hemorrágica con petequias, equimosis, epístaxis y sangrado mayor en algunos casos con hematemesis, melenas y metrorragias. En la analítica destaca trombocitopenia, aumento de las transaminasas con AST mayor que ALT, aumento de bilirrubina y proteinuria. En la evolución aparecen datos analíticos compatibles con coagulopatía de consumo. El 20-50% de los pacientes con enfermedad hepatorenal mueren a los 7-10 días de comienzo de la enfermedad, evolucionando el cuadro a hipotensión, delirio, coma, respiración de Cheyne-Stokes, acidosis metabólica, hiperkalemia, hipotermia y edema cerebral. Entre las complicaciones posibles se incluyen la neumonía, sepsis bacteriana e insuficiencia renal aguda. En caso de resuperación, el paciente entra en el período de convalecencia con debilidad que puede prolongarse durante semanas.

## Vacunas frente a la fiebre amarilla

### COMPOSICIÓN

La vacuna de virus vivos atenuados de la cepa 17D es la única que se produce en la actualidad. Una dosis de 0,5 ml de vacuna está compuesta por virus vivos liofilizados de la cepa 17D, atenuados en sucesivos pases en células de embrión de pollo libres de leucosis aviar, con un contenido mínimo de 1.000 DL<sub>50</sub> para el ratón, y de una solución diluyente que, dependiendo del fabricante, contiene antibióticos (neomicina, polimixina).

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

La inmunidad, que aparece a los 7-10 días después de su administración, alcanza niveles de protección cercanos al 100%. Las regulaciones sanitarias internacionales establecen la revacunación cada 10 años.

Se ha estudiado la interacción de la vacuna de la fiebre amarilla con gran parte de las vacunas disponibles, no habiéndose descrito interferencias en la respuesta inmunológica. La compatibilidad de respuesta de la vacuna de la fiebre amarilla con el resto de las vacunas ha supuesto que se pueda integrar sin dificultad en los calendarios vacunales del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), así como facilitar las pautas de vacunación para los viajeros que se dirijan a zonas endémicas.

## INDICACIONES

La vacunación esta recomendada en las siguientes situaciones:

- Individuos mayores de 9 meses que vivan o viajen a áreas endémicas o epidémicas, aunque dichos países no hayan notificado oficialmente ningún caso de fiebre amarilla y no exijan el certificado de la vacunación.
- Personal de laboratorio expuesto a manipulaciones con el virus.
- Viajeros que se dirijan a un país no endémico pero en donde se exija la certificación de la vacunación para entrar en el mismo.

En los países endémicos se utilizan las siguientes estrategias vacunales:

1. Vacunación en situaciones de emergencia. La vacuna se aplica a todas las personas afectadas por un foco epidémico, independientemente de su estado inmunitario, a fin de intentar limitar su extensión.
2. Vacunación sistemática de la población. En 1988 el Grupo Técnico en Inmunizaciones del Comité UNICEF/OMS, adoptó la decisión de incluir la vacuna de la fiebre amarilla en los programas rutinarios de vacunaciones del niño en los países de riesgo de la fiebre amarilla. En 1990 el Grupo Consultivo Mundial del PAI realizó las siguientes recomendaciones:
  - Incorporar la vacuna de forma rutinaria en aquellos países con riesgo de fiebre amarilla.

- Recomendar la administración de la vacuna simultáneamente con la del sarampión a los 9 meses (6 meses si el riesgo es elevado).
- Monitorizar la cobertura vacunal y la incidencia de la enfermedad.
- En países con riesgo elevado de epidemia es conveniente incluir en el programa a los niños mayores.

De los 33 países africanos expuestos al riesgo de fiebre amarilla, en 17 de ellos existe una política nacional de inclusión de la vacuna en el programa de inmunización infantil.

## **PAUTA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

La pauta de vacunación consiste en la administración de una sola dosis, por vía subcutánea o intramuscular e inmediatamente después de su reconstitución. La vacuna de la fiebre amarilla sólo se puede administrar en los Centros de Vacunación Internacional autorizados (CVI). Tras la administración, se expide el Certificado Internacional de Vacunación según se expresa en el Reglamento Sanitario Internacional. Este Certificado tiene una validez de 10 años a partir del décimo día de la administración, siendo su validez inmediata en las sucesivas dosis de recuerdo. Los países que exigen el certificado de vacunación a viajeros desde un vuelo directo de occidente son: Benin, Burkina Faso, Camerún, Congo, Costa de Marfil, Gabón, Ghana, Guyana francesa, Liberia, Mali, Mauritania, Níger, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Ruanda, Santo Tomé-Príncipe y Togo.

La relación de CVI y de los países que exigen el certificado a su entrada puede ser consultada en la página web el Ministerio de Sanidad ([www.msc.es](http://www.msc.es)), así como el las de los CDC ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)) y OMS ([www.who.int](http://www.who.int)).

## **SEGURIDAD E INTERACCIONES**

A los 5-10 días siguientes a la administración de la vacuna de la fiebre amarilla, el 2-5% de las personas experimentan un leve dolor de cabeza, mialgias, febrícula y otros síntomas menores. Menos del 0,2% ven limitadas sus actividades diarias. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash cutáneo, urticaria y asma ocurren en un pequeñísimo porcentaje (menos de 1 por cada 10<sup>6</sup> vacunados), predominantemente en

personas con historia de alergia al huevo. Las reacciones neurológicas son extremadamente infrecuentes, su evolución generalmente es favorable y no suelen dejar secuelas. La mayoría de estas reacciones han ocurrido en menores de 4 meses, por lo que la vacuna no está indicada en los niños con menos de 6 meses de edad.

En raras ocasiones, la vacunación contra la fiebre amarilla ha sido asociada a fallo multiorgánico, conocido en inglés como “Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease” (YEL-AVD). En una publicación del año 2001 se describieron 4 casos en EE.UU., 2 en Brasil y 1 en Australia, con resultado de muerte en todos excepto en un caso. En el año 2004, hubo un caso de YEL-AVD en España en una mujer joven con resultado de muerte 11 días después de la vacunación, significando el primer caso descrito en nuestro país. En el año 2002, los CDC de Atlanta revisaron la frecuencia de reacciones adversas, indicando que desde 1996, se habían reportado 12 casos de YEL-AVD en todo el mundo, sugiriendo que esta reacción podría ser debida a una respuesta anómala del huésped más que a una activación del virus vacunal. Según un estudio reciente realizado en Brasil, el riesgo estimado de muerte asociada a la vacuna de fiebre amarilla se ha estimado en un rango de 0,04 a 2,1 casos por millón de dosis administradas.

Se ha constatado una mayor incidencia de reacciones adversas en mayores de 75 años, por lo que se aconseja que el uso de la vacuna de fiebre amarilla en personas de edad avanzada se evalúe cuidadosamente, no siendo este motivo causa de exclusión de la vacunación.

## CONTRAINDICACIONES

Hay que prestar especial atención en los siguientes grupos:

- Individuos inmunocomprometidos: como resultado de una deficiencia del sistema inmune ya sea congénita o adquirida. En el caso de pacientes con infección por VIH con un recuento de los CD4 por debajo de 200/mm<sup>3</sup>.
- Niños menores de 6 meses por presentan una mayor susceptibilidad a desarrollar reacciones adversas graves (encefalitis).
- Embarazo. Como con todas las vacunas de virus vivos se deberá evitar la vacunación de mujeres embarazadas, y advertirlas del posible riesgo teórico que existe para el feto. En caso de realizar un viaje a

zonas endémicas deberá posponerlo hasta después del parto. En caso de riesgo de exposición muy elevado está indicada la vacunación, dado que el riesgo teórico de la vacuna para el feto es mucho menor que el que supone contraer la enfermedad. La vacunación inadvertida durante el embarazo no supone causa suficiente para su interrupción.

- Fiebre o enfermedad aguda.
- Personas con hipersensibilidad conocida a neomicina o polimixina.
- Antecedente de reacción anafiláctica al huevo.
- Enfermedades malignas.

## CONSERVACIÓN

La vacuna se debe almacenar a temperaturas entre 2 y 8 °C. Se debe proteger de la luz y no se puede congelar. Después de su reconstitución debe conservarse en frío y ser administrada en el plazo máximo de una hora.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

La vacuna contra la fiebre amarilla solo puede fabricarse según los estándares de la O.M.S. En España no se comercializa ninguna vacuna de fiebre amarilla. A través del Servicio de Suministro de Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española del Medicamento se importa la vacuna de fiebre amarilla Stamaril de Sanofi Pasteur MSD, que sólo puede ser administrada en los Centros de Vacunación Internacional.

## Bibliografía

- Adverse events following yellow fever vaccination. Weekly Epidemiological Record, 2001, 76.
- Carreras F, Alonso M, Garrido P, Castillo O; Vacuna Antiamarilica, Vacunaciones Preventivas. L. Salleras 2ª ed.: Manson. 2003.
- Centers for Disease Control and Prevention. Health information for international travel 2003-2004 - Vaccine Recommendations for Infants and Children.

- Chin J. El control de las enfermedades transmisibles.(Publicación Científica y Técnica nº 581). Organización Panamericana de la Salud. 17ª ed. 2001.
- Monath T. P. Yellow Fever Vaccine. Vaccines Plotkin - Orenstein. fourth edition: Saunders. 2004.
- Reglamento Sanitario Internacional, Tercera edición anotada OMS. 1983.
- Viajes Internacionales y Salud; situación a 1 de enero de 2003. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2003.
- World Health Organization. District Guidelines for yellow fever surveillance. WHO/EPI/GEN/ 98.09.
- World Health Organization. Fact Sheet nº 100, diciembre 2001.
- World Health Organization. State of the world's vaccines and immunization 2002.
- World Health Organization Report on Global Surveillance of Epidemic-prone infectious Diseases. 2000.
- Yellow fever. World Health Organization. WHO/EPI/GEN/98.11.
- Yellow Fever–Disease and Vaccine. CDC, Division of vector-borne infectious diseases, enero 2003.
- Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002, CDC, Recommendations and Reports noviembre, 2002.

## 7.g. Peste

VALENTÍ PINEDA SOLAS

### Introducción

La peste es una zoonosis de los roedores causada por *Yersinia pestis*. En la actualidad esta infección sigue siendo endémica en algunas partes del planeta y recientemente, con la amenaza del bioterrorismo, ha vuelto a ser suscitar gran interés.

### Agente etiológico

*Yersinia pestis* es un pequeño cocobacilo Gram-negativo pleomórfico de tinción bipolar que es capaz de invadir los órganos y la sangre del huésped.

### Epidemiología

La peste ocasionó en siglos pasados más de 200 millones de muertes pero a menudo se considera una historia quedó enterrada para siempre. Sin embargo, la realidad y el registro de casos de peste son una evidencia de su reaparición en el panorama mundial.

Desde 1987 al 2001 han sido declarados en todo el mundo 36.876 casos de peste, en 24 países. Durante este tiempo ha disminuido su incidencia en Asia y ha aumentado en el Sudeste de África y en Madagascar. En los últimos años se han dado brotes importantes en Perú (1.151 casos y 54 muertes) desde el final de 1992 hasta mediados de 1994. También han ocurrido brotes en países de África como Mozambique (128 casos, tres de ellos mortales) en 1994 y Zaire (390 casos, 140 muertes) en 1992. La enfermedad ha seguido asolando de forma endémica a otros países como Brasil, Estados Unidos y Centroamérica. En Europa, los últimos casos de peste se remontan a 1920 en París (100 casos, 34 muertes) y a 1945 en Córcega (13 casos, 10 muertes).

Al contrario de lo que hasta hace poco se creía, la peste está lejos de haber sido erradicada. La incidencia de la enfermedad presenta en los

últimos años una tendencia ascendente, debido fundamentalmente a factores como la temperatura y pluviometría; aumento de las poblaciones de roedores en contacto con el hombre; mayor sensibilidad de estos animales al agente de la peste; y factores humanos como la tala de bosques, incendios, colonización de nuevos territorios, migraciones de poblaciones y relajamiento de la vigilancia epidemiológica. La enfermedad ha cobrado interés porque podría ser en un futuro próximo un arma bacteriológica de bioterrorismo.

La peste es una zoonosis; el hombre se contagia por contacto con roedores salvajes o peridomésticos a través de pulgas infectadas, pero aunque los roedores son el reservorio principal, los perros y gatos también pueden transmitir la enfermedad. Es posible la transmisión interhumana de la peste bubónica ya, que el hombre puede ser portador de un vector de la peste, la pulga *Pulex irritans*. La mayoría de humanos adquieren la infección en zonas rurales y suburbanas.

## Cuadro clínico

Existen diferentes síndromes clínicos de la peste:

- *Peste bubónica*. Es la forma clínica más frecuente y se caracteriza porque, después de un período de incubación de 1 a 7 días (más frecuentemente de 3 a 5 días), debuta de forma súbita un cuadro de fiebre alta (39-42 °C), malestar general, dolores de cabeza y alteraciones nerviosas (postración o agitación). De forma simultánea o al cabo de 24 horas aparece un signo característico, el bubón. Se trata de una tumefacción muy dolorosa correspondiente a la multiplicación del bacilo de la peste a nivel de los ganglios linfáticos regionales más próximos al punto de la picadura, la mayoría de las veces en la ingle, aunque también puede afectar las zonas axilares y cervicales. En un 25% de los casos aparece también una pápula, vesícula o úlcera en el lugar de la inoculación o picadura. Si no se establece un tratamiento rápido la infección progresa, aparecen vómitos, dolor abdominal, alteración progresiva y grave del estado de conciencia con confusión delirio y coma.
- *Peste septicémica*. A partir de este ganglio puede aparecer una endotoxemia muy grave que provoca un fallo multiorgánico y la muerte en ausencia de un tratamiento antibiótico adecuado y precoz. El baci-



lo se disemina por el organismo, invade el hígado, el bazo, los pulmones, piel, corazón y sistema nervioso central. Al principio este cuadro sin embargo puede cursar sólo con vómitos, dolor abdominal y diarrea, lo que dificulta el diagnóstico precoz.

- *Peste neumónica.* La peste pulmonar es aún más grave que la precedente. Esta forma puede ser primaria, que resulta del contagio a través de las gotitas respiratorias de un humano o animal, o secundaria, derivada de la siembra hematógena de la forma bubónica. Una persona infectada en un estado muy evolucionado de la enfermedad alberga el bacilo en sus pulmones y, cuando tose, emite aerosoles con bacilos que pueden ser inhalados por otros sujetos. En este caso, la transmisión interhumana es directa y ya no producida de vectores. El tiempo de incubación es generalmente muy corto, incluso de horas. En un principio, la enfermedad se puede parecer a una infección respiratoria trivial. Muy bruscamente aparece fiebre de 40-41 °C, dificultad respiratoria, tos, dolores torácicos, hemoptisis y alteración profunda del estado general. En ausencia de tratamiento antibiótico, la muerte sobreviene casi sistemáticamente en pocas horas.
- *Peste meningea.* En la peste puede aparecer una meningitis purulenta que casi siempre se da tras una forma bubónica que se ha tratado de forma subóptima. Es importante conocer que esta forma se da principalmente en niños.

Sobre una serie de 183 casos de peste diagnosticados en Estados Unidos entre 1947 y 2001, la forma clínica primaria o de presentación fue la bubónica en el 91% de los casos, septicémica en el 7%, desconocida en el 2% y la neumónica en menos del 1%. Una tercera parte de los desarrolló complicaciones como sepsis, neumonía o meningitis y fallecieron el 17% de los casos.

## Diagnóstico

Puede hacerse un diagnóstico rápido con la tinción de Gram, por detección de anticuerpos mediante métodos de fluorescencia, por la detección de antígeno o por PCR y puede confirmarse el diagnóstico posteriormente mediante cultivo o serología.

Deberá hacerse el diagnóstico diferencial con la adenitis estreptocócica o estafilocócica, con la tularemia y con la enfermedad por araña-

zo de gato en el caso de la peste bubónica y con la neumonía adquirida en la comunidad, tularemia y neumonía por hantavirus en el caso de la peste neumónica. Finalmente la forma septicémica puede confundirse con la meningococemia y otras sepsis causadas por Gram-negativos.

## Tratamiento

El tratamiento antibiótico deberá instaurarse lo más pronto posible y se hará con estreptomycin, tetraciclinas o doxiciclina. Para la forma meníngea puede usarse también el cloramfenicol por su buena penetración en meninges. Estos antibióticos deberán administrarse por vía parenteral y la duración total del tratamiento será de 7 a 10 días.

## Vacunas frente a la Peste

Haffkine desarrolló la primera vacuna contra la peste en el año 1897, pero ésta tenía muchos efectos secundarios debido a que se administraban dosis muy altas, ya que se creía que para que fuera efectiva debía causar una reacción febril importante.

Posteriormente se desarrolló una nueva vacuna con cepas de *Y.pestis* inactivadas con formol, que se administró durante la Segunda Guerra Mundial y la Guerra de Vietnam. Esta vacuna fue comercializada en EE.UU. y se recomendaba sólo a las personas que por su trabajo estaban en contacto directo y continuado con roedores infectados (biólogos de centros agrícolas) o directamente con *Y.pestis* (personal de laboratorio). La vacunación primaria consistía en la administración intramuscular de tres dosis de la vacuna, la segunda y tercera dosis separadas por 1 a 3 meses y por 5 a 6 meses respectivamente de la primera. En personas con alto riesgo o en aquéllas que no respondían a la vacunación primaria (título de anticuerpos <1:128) se administraban hasta tres dosis de recuerdo separadas cada una de ellas por 6 meses. Esta vacuna no era eficaz frente a las formas de peste adquiridas por vía aerosólica (forma neumónica), su inmunidad era muy corta (se requerían dosis cada 6 meses) y producía importantes efectos secundarios. Por todo ello esta vacuna dejó de comercializarse en EE.UU. no existiendo en la actualidad ninguna vacuna frente a la peste comercializada en este país ni en España.

Existe una segunda vacuna de células enteras inactivadas de *Y.pestis* (Commonwealth Serum Laboratories, Australia) que puede adminis-

trase en niños a partir de los 6 meses de vida. Se administra por vía subcutánea, en 3 dosis separadas por 1 a 4 semanas y con refuerzos cada 6 meses.

Recientemente se han publicado estudios con vacunas con células vivas inactivadas y con subunidades que muestran una mejor inmunogenicidad. Sin embargo no hay recomendaciones por tener aún una virulencia (efectos adversos) importante. Alguna de estas vacunas se han probado por vía oral e incluso nasal.

## **Bibliografía**

American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK, ed. *2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

Dennis DT, Chow CC. Plague. Concise Reviews of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J*, January 2004.

Gestal JJ, Montes A, Figueiras A y Takkouche B. Bioterrorismo y Vacunas. En: Lluís Salleras Ed. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones* 2<sup>a</sup> ed.

Lippi D, Conti AA. Plague, policy, saints and terrorists: a historical survey. *J Infect Dis* 2002; 44:226-8.

Masson ed. Barcelona. 2003; 1009-10.

Titball RW, Williamson ED. Vaccination against bubonic and pneumonic plague. *Vaccine* 2001; 19:4175-84.

## 7.h. Encefalitis centroeuropea

JESÚS GARCÍA PÉREZ

### Agente etiológico

Es una enfermedad producida por un Arbovirus de la familia *Flaviviridae*. Se describen dos subtipos del virus que provocan cuadros clínicos diferenciados en dos áreas geográficas:

- El virus occidental transmitido por la garrapata *Ixodes ricinus*, prevalente en Europa Central y que provoca la encefalitis centro europea.
- El virus oriental (Rusia Central) que provoca la encefalitis rusa primavera-verano, transmitida por la garrapata *Ixodes persulcatus*.

### Epidemiología

El periodo de incubación es de 7-14 días, pudiendo oscilar entre 2 y 28 días. Cuando la infección ha sido adquirida por vía digestiva, la incubación es tan sólo de 3-4 días.

### TRANSMISIÓN

Diferentes mamíferos salvajes, insectívoros, roedores y aves son el reservorio de la enfermedad; las garrapatas no sólo actúan como transmisores, sino también como reservorios. En el ser humano la enfermedad se produce generalmente por mordedura de garrapata, que hasta en un 30% de los casos pasa inadvertida. El consumo de derivados lácteos no higienizados provenientes de animales infectados (vaca, oveja, cabra) es otra forma de transmisión.

### INCIDENCIA

La enfermedad ha sido detectada en países de Europa Central: Austria, Alemania, Suiza, Chequia, Eslovaquia, Eslovenia, Hungría y Europa del Este, extendiéndose a lo largo de todo el cinturón forestal euroasiático.

tico no tropical desde Alsacia hasta el Este de China y Japón. La incidencia y prevalencia es elevada en países como Austria o Alemania y mucho más limitada en Oriente. En algunas zonas de Lituania, en los Urales, en zonas de Rusia y en el resto de Siberia se han informado tasas de ataque de 119 a 199 casos por 100.000 habitantes.

## Cuadro clínico

La infección por el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, conocida en la literatura anglosajona como TBE (Tick Borne Encephalitis), produce síntomas en apenas uno de cada 250 infectados. Generalmente el curso de la enfermedad es bifásico: finalizado el periodo de incubación se inicia una fase prodrómica que cursa como un síndrome gripal inespecífico, fiebre, malestar, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos, que se resuelven espontáneamente en una semana. Tras un periodo asintomático, que puede oscilar entre 1 a 20 días, la enfermedad progresa en un 5-30% de los casos hacia una segunda fase de afectación neurológica. Esta fase puede manifestarse como meningitis aséptica (más frecuente en niños) o como encefalitis, mielitis, neuritis radicular, con casos graves que se producen con mayor frecuencia en ancianos.

Los pródromos pueden pasar desapercibidos en los niños; en más de dos tercios de los casos infantiles la enfermedad no se complica con encefalitis ni mielitis. La alteración de la conciencia, ataxia, temblor, parestesias, signos focales, y con menor frecuencia convulsiones, caracterizan el inicio de la encefalitis. La debilidad de los miembros y la parálisis representan lesiones de la motoneurona baja de mielitis o neuritis radicular; la paresia puede ser transitoria o evolucionar a debilidad permanente y atrofia muscular. De forma más frecuente se afecta la cintura escapular y la musculatura de los miembros superiores. También pueden estar alteradas la continencia urinaria y otras funciones autonómicas. El compromiso bulbar, con más frecuencia en los pares craneales III, VII, IX, X y XI, produce parálisis facial periférica y de la mirada, así como disfagia, disartria y disnea. La enfermedad evoluciona por lo general de forma favorable, en especial en los niños, aunque puede ser mortal en aproximadamente el 1% de los casos. Hasta un 40% de los enfermos presentan secuelas como astenia, cefalea, pérdida de memoria, disminución de la concentración, ansiedad y labilidad emocional, y también ataxia, incoordinación, temblor, disfasia y parálisis muscular craneal o espinal.

Las formas orientales de la enfermedad son más graves, con tasas de mortalidad del 20% en los casos hospitalizados y secuelas neurológicas residuales hasta en el 60% de los pacientes. La enfermedad cursa de forma monofásica, con aparición de fiebre elevada, cefalea, vómitos, fotofobia, rigidez de nuca, estupor, convulsiones y coma. El compromiso del tronco cerebral y la médula espinal alta produce parálisis de los nervios craneales, trastornos respiratorios y cardíacos, un síndrome característico del plexo braquial y debilidad del cuello con atrofia residual. Entre las posibles secuelas neurológicas se incluye la debilidad motora progresiva y epilepsia parcial continua, reflejando una encefalitis crónica. La encefalitis es grave con hallazgo de focos en más del 50% de los casos notificados.

## Diagnóstico

La confirmación diagnóstica de la infección aguda es posible mediante técnicas ELISA por detección de anticuerpos IgM frente al virus TBE. Estos anticuerpos pueden detectarse en LCR en la fase inicial de la enfermedad y en suero hasta 10 meses después de la infección. Otras técnicas más sensibles, basadas en la detección del ARN viral están por el momento limitadas al ámbito de la investigación. El diagnóstico retrospectivo de infección pasada se realiza mediante detección de anticuerpos IgG (ELISA) en suero. La exposición previa a otros flavivirus de origen salvaje o vacunal (dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa y otros) puede ser causa de falsos positivos.

## Vacunas frente a la encefalitis centroeuropea

### COMPOSICIÓN

Durante las décadas de los años 40 y 50 se emplearon en la URSS vacunas desarrolladas en cerebro de ratón que demostraron ser efectivas en la prevención de la enfermedad. Sin embargo su perfil de seguridad era escaso a causa de la reactogenicidad vinculada a la presencia de mielina murina.

En los años 60 se desarrollaron vacunas propagadas en cultivos celulares de embrión de pollo (URSS) y en fibroblastos (Checoslovaquia) e inactivadas con formaldehído. Estas vacunas, aunque mucho más seguras que sus predecesoras, eran todavía reactógenas y exigían pautas de administración complejas y prolongadas en el tiempo.

Posteriormente se desarrollarían vacunas obtenidas así mismo de embrión de pollo, mucho más purificadas, con elevado perfil de seguridad y capaces de producir seroconversión en más del 90% de los vacunados con dos dosis. En varios países europeos es posible disponer actualmente de este tipo de vacunas, fabricadas por BAXTER AG (Austria) y Chiron Behring (Alemania). En la tabla 1 se resumen las principales características de estas vacunas.

**Tabla 1. Principales vacunas frente a contra la encefalitis centroeuropea disponibles en España**

Nombre (Laboratorio)	Composición	Indicación según edad	Presentación Conservación
<b>Encepur Adults (Chiron Behring)</b>	- Antígeno TBE: 1,5 µgr - Hidróxido de aluminio: 1 µgr - Formaldehído - Sales, sucrosa y agua	≥12 años	Jeringa precargada 0,5 ml Conservación entre +2 y +8 °C
<b>Encepur Children (Chiron Behring)</b>	- Antígeno TBE: 0,75 µgr - Hidróxido de aluminio: 0,5 µgr - Formaldehído - Sales, sucrosa y agua	≤ 11 años	Jeringa precargada 0,25ml Conservación entre +2 y + 8 °C
<b>FSME Immun Inject (Baxter AG)</b>	- Antígeno TBE: 2,4 µgr - Hidróxido de aluminio - Formaldehído - Sulfato de protamina, neomicina y gentamicina	≥12 años	Jeringa precargada 0,5 ml Conservación entre +2 y + 8 °C
<b>FSME Immun Inject. Junior (Baxter AG)</b>	- Antígeno TBE: 1,2 µgr - Hidróxido de aluminio - Formaldehído: 0,005 mg - Sulfato de protamina, neomicina y gentamicina	≤ 11 años	Jeringa precargada 0,25 ml Conservación entre +2 y +8 °C

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

Los porcentajes de seconversión tras la administración de ambas vacunas están próximos al 100%. Se ha detectado la persistencia de niveles elevados de anticuerpos a los 2 y 6 años de la vacunación en el 90% de los vacunados.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas son fundamentalmente locales en el punto de inyección (dolor, eritema, inflamación) e inflamación de los ganglios linfáticos regionales.

Las reacciones sistémicas son leves y moderadas (fiebre, cansancio y cefaleas) y, en casos aislados se han notificado trastornos del Sistema Nervioso Central o Periférico, como el Síndrome de Guillain-Barré.

## INDICACIONES

Residentes en zonas endémicas y viajeros a zonas rurales o forestales del centro-este de Europa (Alemania, Austria, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Hungría, Polonia, República Checa y Suiza), de mayo a octubre, en especial a personas que practican acampada en áreas forestales, cazadores, trabajadores, montañeros, etc.

Las pautas de administración de dos vacunas disponibles en España se reflejan en la tabla 2. En ambos casos pueden utilizarse pautas aceleradas de vacunación en las situaciones en las que se precise protección rápida, como ocurre con frecuencia en el caso de los viajeros. La vía de administración de estas vacunas es la intramuscular. Si fuera necesario se puede administrar subcutáneamente (diátesis hemorrágicas).

**Tabla 2. Pautas de administración de las vacunas frente a encefalitis centroeuropea disponibles en España**

Nombre (Laboratorio)	Pauta administración	Pauta acelerada	Indicación según edad
<b>Encepur (Chiron Behring)</b>	- 1ª dosis: día 0 - 2ª dosis: 1-3 meses de la 1ª dosis - 3ª dosis: 9-12 meses de la 2ª dosis - Dosis de recuerdo: cada 3-5 años	4 dosis: día 0,7 21 y dosis de refuerzo a los 12-18 meses	≥ 11 años: dosis 0,25 ml ( <b>Encepur Children</b> ) ≥ 12 años: dosis 0,5 ml ( <b>Encepur Adults</b> )
<b>FSME Immun (Baxter AG)</b>	- 1ª dosis: día 0 - 2ª dosis: 1-3 meses de la 1ª dosis - 3ª dosis: 9-12 meses de la 2ª dosis - Dosis de recuerdo: cada 3 años	4 dosis: día 0,7 21 y dosis de refuerzo a los 12-18 meses	≤ 11 años: dosis 0,25 ml ( <b>FSME Immun Inject Junior</b> ) ≥ 12 años: dosis 0,5 ml ( <b>FSME Immunn Inject</b> )



## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Presenta las contraindicaciones generales de las vacunas inactivadas (ver capítulo 3.h. Contraindicaciones de las vacunas). La inocuidad de la vacuna en el embarazo y lactancia no ha sido establecida, por lo que la vacunación en estos casos debe ser prescrita en caso de elevado riesgo de infección. La vacuna puede realizarse simultáneamente o con cualquier intervalo de tiempo antes o después de otras vacunas.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

En la tabla 1 se resumen las principales características de las vacunas disponibles en España en Centros de vacunación Internacional (medicación extranjera).

## INMUNOPROFILAXIS PASIVA

Existe una gammaglobulina específica frente a la encefalitis centroeuropea cuyas indicaciones son:

- Riesgo de exposición: la protección comienza a las 24 horas y dura 4 semanas.
- Postexposición: se debe administrar en las primeras 96 horas tras la picadura de la garrapata, evitando su aplicación una vez transcurrido este período de tiempo.

## Bibliografía

Barret PN, Ehrlich HJ. History of TBE vaccines. *Vaccine* 2003; 21:541-549.

Barrett PN, Schober-Bendixen S, Ehrlich HJ. History of TBE vaccines. *Vaccine*. 2003 Apr 1; 21 Suppl 1:541-9.

Bayas JM. Encefalitis centroeuropea. En: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, ed. *Vacunación en Adultos. Recomendaciones del Comité de Vacunas*. Boletín 8. Madrid: Gráficas Llorens SL, 2001; 9-17.

Bayas JM, Vilella A. Vacuna de la encefalitis centroeuropea. ¿Hay que vacunar a los viajeros?. En: Campins M, Moraga FA, eds. *Vacunas 2001*. Barcelona: Prous Science, 2001: 205-19.

- Ckunz, Fx Heinz. Tick Borne Encephalitis, virus, disease, and prevention. *Vaccine* 2003; 21(supl 1)51-74.
- Daniel M, Danielova V, Kriz B, Kott I. An attempt to elucidate the increased incidence of tick-borne encephalitis and its spread to higher altitudes in the Czech Republic.
- Daniel M, Danielova V, Kriz B, Jirsa A, Nozicka J. Shift of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne encephalitis to higher altitudes in Central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003 May; 22(5):327-8. Epub 2003 May 08.
- Díez Domingo J. Encefalitis Centroeuropea transmitida por garrapatas. *Vacunas* 2002; 3:154-157.
- Heinz FX, Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. *Arch Virol Suppl.* 2004; (18):201-5.
- Hunfel KP, Brade V. Zoonotic Babesia: possibly emerging pathogens to be considered for tick-infested humans in Central Europe. *Int J. Med Microbiol.* 2004 Apr; 293 Suppl 37:93-103.
- Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern. Gy 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122: 2067-78.
- Kunz C. TBE vaccination in the Austrian experience *vaccine* 2003; 550-555.
- Labuda M, Kozuch O, Zuffova E, Eleckova E, Hails RS, Nuttal PA. Tick-borne encephalitis virus transmission between ticks co-feeding on specific immune natural rodent hosts. *Virology* 1997; 235: 138-43.
- Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne, encephalitis in children and adults. *Infection* 2000; 28(2): 74-7.
- Mickiene A, Laiskonis A, Gunther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity a long-term prognosis. *Clin Infect Dis.* 2002 Sep 15; 35(6):650-8.
- OMS. International travel and health. Vaccination requirements and health advice. Geneva: WHO, 2000.
- Oteo JA, Martínez de Artola V, Gómez-Cadiñanos R, Casas JM, Blanco JR,

Rosel L. Evaluación de los métodos de retirada de garrapatas en la ixoditiasis humana. *Rev. Clin Esp* 1996; 196: 584-7.

Randolph S. Predicting the risk of tick-borne diseases. *Int J Med Microbiol.* 2002 Jun; 291 Suppl 33:6-10.

Suss J, Shrader C, Abel U, Bormane A, Duks A, Kalnina V. Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997-2000). *Int J Med Microbiol.* 2002 Jun; 291 Suppl 33:34-42.

Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine.* 2003 Apr 1; 21 Suppl 1:S19-35.

## 7.i. Rabia

FERNANDO DE JUAN MARTÍN

### Introducción

La rabia es una zoonosis viral que en ciertas partes del mundo es enzoótica tanto en animales salvajes como domésticos. Los huéspedes son los animales carnívoros y numerosas especies de quirópteros (murciélagos), pero la mayor parte de los mamíferos salvajes pueden estar infectados. La infección humana es habitualmente producida por la mordedura de animales infectados. El control de la rabia en los animales domésticos en países desarrollados ha supuesto un avance muy importante en la disminución de la enfermedad, sin embargo en países en desarrollo continúa siendo un problema de primera magnitud.

### Agente etiológico

El microorganismo responsable de la rabia es un virus ARN que pertenece a la familia de los *Rhabdoviridae*, género *Lysavirus*. Se han descrito 7 serotipos, el virus clásico de la rabia es el serotipo 1. Los casos debidos a los serotipos 2-6 son raros. En España se han descrito casos en perros, murciélagos y otros mamíferos, todos producidos por el serotipo 1.

### Epidemiología

#### MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El virus está presente en la saliva de los animales infectados. La transmisión se realiza fundamentalmente por mordeduras que atraviesan la dermis. El perro es el animal más frecuentemente responsable de la transmisión. En los países más desarrollados, con un adecuado control sanitario de los perros, aparecen otros animales como principales responsables, en especial los murciélagos, que se han convertido en el reservorio más frecuente de rabia en estos países. Se han comunicado

casos de transmisión por el aire en laboratorios o en cuevas habitadas por murciélagos. La transmisión entre humanos está descrita fundamentalmente en los trasplantes de córnea y excepcionalmente por mordedura o beso. La transmisión depende de la severidad de la mordedura, especialmente si ha afectado la musculatura; de la riqueza de receptores acetilcolina nicotínicos de la zona dañada; y de la carga viral de la saliva.

## INCIDENCIA MUNDIAL

La rabia se encuentra en todos los continentes excepto en la Antártida. En África, América del Norte, Europa y ciertas regiones del Caribe el reservorio principal son los carnívoros salvajes. Se calcula que más de 2.500 millones de personas habitan en zonas consideradas endémicas de rabia. Alrededor de 50.000 mueren en el mundo por esta causa y más de 10 millones reciben vacunación después de la exposición. Los niños menores de 15 años son los que con más frecuencia están expuestos: entre el 30%-50% de los tratamientos post-exposición son administrados a los niños entre los 5-14 años de edad. El 99% de los fallecimientos por rabia se observan en Asia, África y América del Sur. Solamente en la India mueren anualmente más de 30.000 personas por causa de la rabia, lo que supone una mortalidad anual de 3/100.000 habitantes; en América Latina la mortalidad es de 0,01-0,2/100.000; y en África de 0,001-13 muertes/100.000. Varios países se consideran libres de rabia: Bélgica, España, Finlandia, Francia, Grecia, Islandia, Japón, Noruega, Portugal, Reino Unido, Suecia y Suiza.

La rabia en murciélagos insectívoros ha sufrido un acusado incremento en Europa a partir de la década de los 80 y se ha demostrado una elevada prevalencia de anticuerpos anti-rábiticos en estos animales. En noviembre de 2002, se ha diagnosticó un caso de rabia humana en el Reino Unido; se trata del primer caso desde 1902. El paciente era un naturalista de 56 años de edad que llevaba trabajando 15 años con murciélagos.

## INCIDENCIA EN ESPAÑA

Los últimos casos de rabia tuvieron lugar en los años 60 y su desaparición estuvo en relación con el control de todos los perros mediante el censado y su vacunación obligatoria. A partir de 1975 España ha

permanecido libre de rabia en mamíferos terrestres, solamente se han encontrado casos en Ceuta y Melilla. En los últimos años los murciélagos insectívoros son los principales reservorios del virus de la rabia. Desde 1987, en que se aisló el primer murciélago con síntomas de rabia que había atacado a un niño mientras dormía en la localidad de El Saler (Valencia), han sido detectados varios casos de virus rábico en murciélagos. En Melilla, en el año 2002, se han detectado 5 casos de rabia en perros y un caso en caballo, y en Murcia un caso de rabia en un murciélago.

## Cuadro clínico

La clínica de la rabia se desarrolla en cinco etapas: incubación, prodrómica, manifestaciones neurológicas agudas, coma y muerte.

La duración del periodo de incubación depende del tamaño del inóculo, de la inervación de la zona agredida y de la distancia que separa la mordedura del sistema nervioso central. El promedio del periodo de incubación es de 4 a 6 semanas, pero varía entre 5 días a 1 año, y se han descrito de hasta 6 años. La fase prodrómica dura aproximadamente 2 semanas. Se inicia cuando el virus, desde el lugar de la inoculación, se une a los receptores de las células musculares y, debido a su carácter neurótrofo, emigra de forma retrógrada a lo largo de las terminaciones nerviosas hasta alcanzar los ganglios dorsales periféricos y el sistema nervioso central. La velocidad de progresión del virus a lo largo del nervio periférico oscila entre 8 y 20 mm/día.

Entre las manifestaciones agudas neurológicas pueden distinguirse dos formas clínicas: la rabia clásica y la no clásica. La rabia clásica se expresa como forma encefalítica o paralítica. La rabia no clásica presenta una sintomatología variable, sin ninguna característica específica. La forma encefalítica, denominada también furiosa, se hace evidente por la presencia de 3 datos clínicos: alteraciones de conciencia (estados fluctuantes de agitación y depresión), espasmos fóbicos e inspiratorios y signos de estimulación autonómica. Los pacientes van progresivamente empeorando hasta llegar al deterioro total que conduce al coma y a la muerte. Son excepcionales los enfermos que sobreviven y la mayor parte de ellos presentan formas de rabia atípica.

## Diagnóstico

Es sencillo ante la presencia de un cuadro clínico en su forma clásica encefálica y la existencia de endemia de rabia canina. El método diagnóstico fundamental es la biopsia cerebral y la demostración del antígeno del virus rábico. Se puede intentar detectar el virus, por medio de la técnica de PCR, en la saliva, LCR, herida, biopsia de piel u orina.

## Vacunas frente a la rabia

### COMPOSICIÓN

Las vacunas disponibles para su uso en el hombre pueden ser de tres tipos: de tejido nervioso, de embrión de ave y de cultivos celulares.

La vacuna disponible en España es la HDCV (Human Diploide Cell Vaccine) de administración por vía intramuscular. Es una vacuna de cultivos celulares que está constituida por una suspensión concentrada, estabilizada y liofilizada de virus de la rabia, cepa Wistar Pitman-Moore L503-3M, cultivados en células diploides humanas e inactivados con beta-propiolactona. Contiene neomicina y agua destilada como disolvente. La ventaja de la vacuna HDCV es que está libre de proteínas heterólogas, induce una elevada inmunidad y presenta una muy buena eficacia. El principal inconveniente es su elevado precio.

Otras vacunas de cultivos celulares de administración por vía intramuscular son: Vacuna RVA (Rabies Vaccine Adsorbed), Vacuna PHK (Primary Hamster Kidney), Vacuna PCEV (Purified Chick Embryo Vaccine), Vacuna PDEV (Purified Duck Embryo Vaccina) y Vacuna PVRV (Purified Vero cell Rabies Vaccine).

Todas las vacunas de cultivos celulares tienen una eficacia parecida y están libres de reacciones alérgicas importantes.

Debido a que el costo de las pautas intramusculares es elevado se han desarrollado esquemas de vacunación utilizando la vía intradérmica. Tienen la ventaja que requieren menos cantidad de vacuna, resultando entre un 60% y un 80% más económicos. Las vacunas recomendadas por la OMS para uso intradérmico en la profilaxis post-exposición son: vacuna de células diploides humanas (HDCV), *Rabivac*<sup>TM</sup>; vacuna purificada de células vero (PVRV), *Verorab*<sup>TM</sup>, *Imovax*<sup>TM</sup>, *Rabies vero*<sup>TM</sup>, *TRC Verorab*<sup>TM</sup>; y Vacuna purificada de células de embrión de pollo (PCECV),

*Rabipur*<sup>TM</sup>. Para la vacunación por vía intradérmica en EE.UU., la FDA tiene aprobada la vacuna HDCV (*Imovax Rabies I.D.*) para la profilaxis pre-exposición. Las vacunas RVA y PCEC no están autorizadas para esta vía. Los esquemas vacunales que utilizan la vía intradérmica no están aconsejados por la Autoridades Sanitarias Españolas.

## INMUNOGENICIDAD

La vacunación induce rápidamente una elevada respuesta humoral. Las vacunas deben contener proteína G o N. Se piensa que la protección se consigue por la producción de anticuerpos neutralizante dirigidos contra la proteína G, respuesta que es mediada por los linfocitos CD4. La inmunidad celular ha sido reconocida como parte importante de la defensa contra la rabia.

La OMS requiere que las vacunas de cultivos celulares que se utilizan en el hombre tengan una actividad de 2,5 UI por dosis. La vacuna existente en España (HDCV) tiene una elevada Inmunogenicidad, estimulando la producción de anticuerpos por encima del nivel considerado protector después de la tercera dosis (serie primaria) en el 99% de los vacunados. Tras la vacunación completa se detectan títulos de anticuerpos protectores, que persisten al menos durante 2 años, entre el 88-99% de los vacunados.

La OMS exige niveles de anticuerpos superiores a 0,5 UI/ml para la protección. La Comisión de Laboratorios de Referencia y Expertos del Instituto Pasteur recomienda que el nivel de anticuerpos esté por encima de 1 UE/ml (UE/ml = UI/ml), determinados por ELISA, a las 3-4 semanas después del inicio de la serie primaria. Para la vía intradérmica, la potencia mínima aceptada de las vacunas recomendadas por la OMS es de 2,5 UI/dosis, pero en la práctica habitualmente excede de 5 UI/dosis.

## EFICACIA

Es difícil determinar la eficacia de la vacuna anti-rábica, por la dificultad en realizar ensayos clínicos placebo/paciente y por ser desconocido el riesgo de padecer la enfermedad después del contacto. Se valora en función de la profilaxis postexposición. En este sentido, la eficacia de la vacuna sola o asociada IGRH es muy elevada, cercana al 100%. En algunas circunstancias se han descrito fracasos, especialmente debidos a



retrasos en la aplicación de la inmunoprofilaxis; mala limpieza de las heridas; pauta de vacunación insuficiente; no aplicación de la inmunoglobulina específica en casos en los que estaba indicada; o por administrar la vacuna en lugar anatómico no apropiado (eg. región glútea).

## INDICACIONES

### *Vacunación pre-exposición*

En general la vacunación pre-exposición está indicada en personas que están expuestas al virus rábico en el laboratorio o que tienen contacto con mamíferos, incluyendo murciélagos.

### *Vacunación post-exposición*

La decisión de iniciar una vacunación va a depender del animal agresor y del tipo de exposición. El CDC ha elaborado una guía de profilaxis post-exposición según el tipo de animal responsable (tabla 1).

**Tabla 1. Profilaxis post-exposición a la rabia. CDC. EE.UU., 1999**

Tipo de animal	Evaluación y disponibilidad del animal	Profilaxis post-exposición recomendada
Perros, gatos y hurones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sanos y disponibles para observación 10 días</li> <li>- Rabioso o sospechoso</li> <li>- Desconocido (p.e. escapado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes no deben comenzar profilaxis hasta que el animal no desarrolle signos de rabia.<sup>1</sup></li> <li>- Vacunación inmediata.</li> <li>- Consultar autoridades sanitarias</li> </ul>
Mofetas, mapaches, zorros y otros carnívoros	Considerar como rabioso hasta que se demuestre que es negativo por los tests de laboratorio <sup>2</sup>	Considerar vacunación inmediata
Ganado, roedores pequeños, conejos y liebres, roedores grandes (castores), y otros mamíferos	Considerar individualmente	Consultar autoridades sanitarias. Mordeduras de ardillas, hamsters, cobayas, jerbos, ratas, ratones, otros pequeños roedores, conejos y liebres casi nunca requieren profilaxis antirábica post-exposición.

1 Durante el periodo de observación de 10 días, la profilaxis post-exposición debe comenzar al primer signo de rabia en el perro, gato o hurones. Si el animal manifiesta signos clínicos de rabia, debe ser sacrificado inmediatamente y sometido a test de laboratorio.

2 El animal debe ser sacrificado y sometido a tests de laboratorio tan pronto como sea posible. Tenerlo para observación no está recomendado. Interrumpir la vacunación si el test de inmunofluorescencia en el animal es negativo.

La profilaxis post-exposición correcta implica: limpieza cuidadosa de la herida, administración de inmunoglobulina anti-rábica (si está indicada) y vacunación. La limpieza de la herida debe realizarse de inmediato con jabón y agua abundante a chorro durante al menos 5 minutos; si no se dispone de jabón se utilizara sólo agua. Desinfección con amonio cuaternario, alcohol de 70° o solución acuosa de povidona iodada al 10%. Debe asociarse vacunación antitetánica y antibioterapia (amoxicilina/clavulánico).

La inmunoglobulina anti-rábica humana (IGRH) se utiliza actualmente en los países desarrollados. Debido al elevado precio de la IGRH se sigue utilizando el antisuero equino contra la rabia en países en vías de desarrollo como parte del tratamiento de personas expuestas. La mayoría de los fallos de la profilaxis post-exposición en estos países son por no recibir ningún tipo de suero anti-rábico. Cuando está indicada la aplicación de IGRH, se administrara el día (0), a la dosis de 20 UI/Kg de peso. Actualmente se aconseja que la dosis total se administre alrededor o dentro de la herida, pero nunca en lugar distinto. Se han descrito fallos en la profilaxis porque la dosis total no fue aplicada en la zona de la herida. No debe administrarse con la misma jeringa ni en el mismo lugar de la vacuna. La IGRH debe aplicarse antes del 8° día de iniciada la vacunación.

La principal medida de profilaxis de la rabia es la inducción de una respuesta específica mediante la vacunación, antes que el virus llegue al SNC y se multiplique a este nivel. Deben utilizarse las vacunas derivadas de cultivos de tejidos, sin embargo su elevado coste hace que en muchas zonas de Asia, África y Sudamérica se siga inmunizando con vacunas derivadas del tejido nervioso, mucho más baratas pero con menos capacidad inmunógena y con más efectos secundarios. Estos son, además, los mismos países que no disponen de IGRH para realizar correctamente la profilaxis post-exposición.

En la tabla 2 se especifican las circunstancias en las que, según los criterios de la OMS, se procederá a la vacunación y a la aplicación de inmunoglobulina en la profilaxis postexposición.

**Tabla 2. Guía para el tratamiento post-exposición frente a la rabia. Comité de Expertos de la OMS sobre la Rabia 1992**

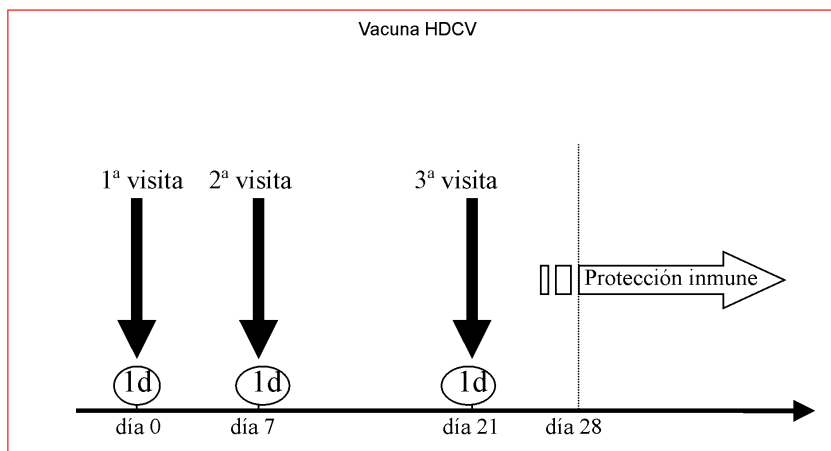
Categoría	Tipo de contacto con animal sospechoso de rabia, con rabia confirmada o no posible observación	Tratamiento recomendado
<b>I No exposición</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tocar o alimentar animales</li> <li>- Lameduras sobre piel intacta</li> </ul>	Ninguno (si se tienen datos fiables sobre las circunstancias de la exposición)
<b>II Exposición menor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mordisco de piel descubierta</li> <li>- Arañazos o erosiones leves sin sangrado</li> <li>- Lameduras sobre piel no intacta</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento inmediato y correcto de la herida</li> <li>2. Vacunación inmediata.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspender si el animal sigue sano después de 10 días de observación veterinaria</li> <li>- Suspender si las muestras analizadas del animal son negativas, en diagnóstico directo en Laboratorio de Referencia</li> </ul> </li> </ol>
<b>III Exposición grave</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mordeduras o arañazos transdérmicos sencillos o múltiples</li> <li>- Contaminación de membrana mucosa con saliva (lamedura)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamiento inmediato y correcto de la herida</li> <li>2. Vacunación inmediata (suspender igual que la categoría II)</li> <li>3. Inmunoglobulina anti-rábica</li> </ol>

## PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

### *Vacunación pre-exposición*

En nuestro medio consiste en administrar por vía intramuscular 3 dosis de 1 ml de vacuna HDCV los días 0, 7 y 21 (figura 1). No es necesaria gamma-globulina anti-rábica. Esta indicado monitorizar el título de anticuerpos en personal de laboratorio que trabaja con virus vivos de rabia, tanto en laboratorios de diagnóstico e investigación como en los dedicados a la fabricación de vacunas, así como en otros profesionales que están en riesgo permanente de exposición como veterinarios y manipuladores de animales. Es aconsejable analizar una muestra de suero cada 6 meses y si el título de anticuerpos es inferior 0,5 UI/ml está indicada la administración de una dosis de refuerzo de 1 ml por vía intramuscular. En EE.UU. se recomienda también la vía intradérmica para la

**Figura 1. Vacunación pre-exposición.  
Pauta standard i.m. (1.0 ml)**



vacunación pre-exposición con vacuna HDCV, mediante la aplicación de 3 dosis de 0,1 ml, los días 0, 7 y 21 ó 28. Para la dosis booster por vía intradérmica, se administrará 0,1 ml de HDCV.

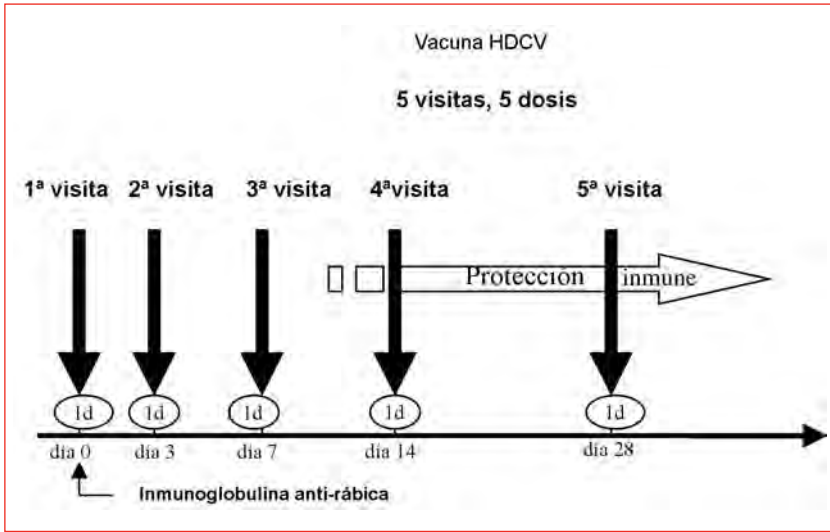
### ***Vacunación post-exposición***

#### **1. Individuos no vacunados previamente**

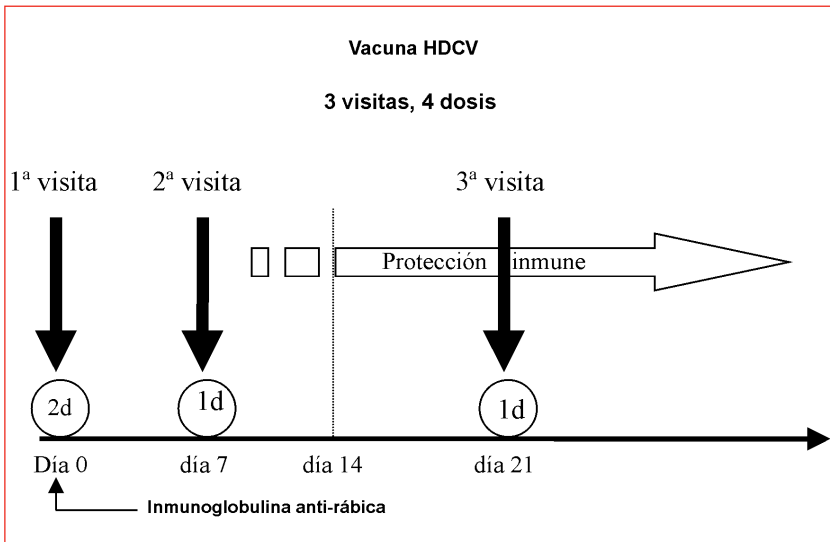
- Vacunación intramuscular. Existen dos pautas vacunales recomendadas por la OMS:
  - Pauta vacunal 5 visitas -5 dosis (Régimen Essen). Consiste en administrar por vía intramuscular 5 dosis de 1 ml de vacuna HDCV a aplicar en los días 0, 3, 7 y 14. (figura 2).
  - Pauta vacunal 3 visitas-4 dosis. Se basa en la administración de dosis de 1 ml los días 0, 7 y 21. El día 0 se aplican 2 dosis y los días 7 y 21 una sola dosis cada día. (figura 3).

En ambas pautas vacunales la protección se alcanza después de la tercera dosis, a partir del día 14 del inicio de la vacunación. La vacunación intramuscular en adultos siempre debe realizarse en la región deltoidea y en los niños en la zona antero lateral del muslo. Nunca se utilizará la región glútea.

**Figura 2. Vacunación post-exposición.  
Pauta standard i.m. (1.0 ml)**

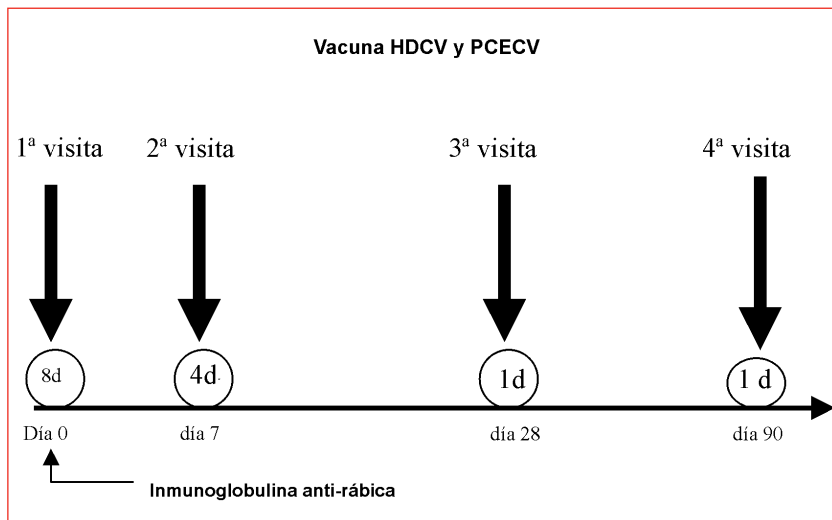


**Figura 3. Vacunación post-exposición.  
Pauta reducida i.m. (1.0 ml)**

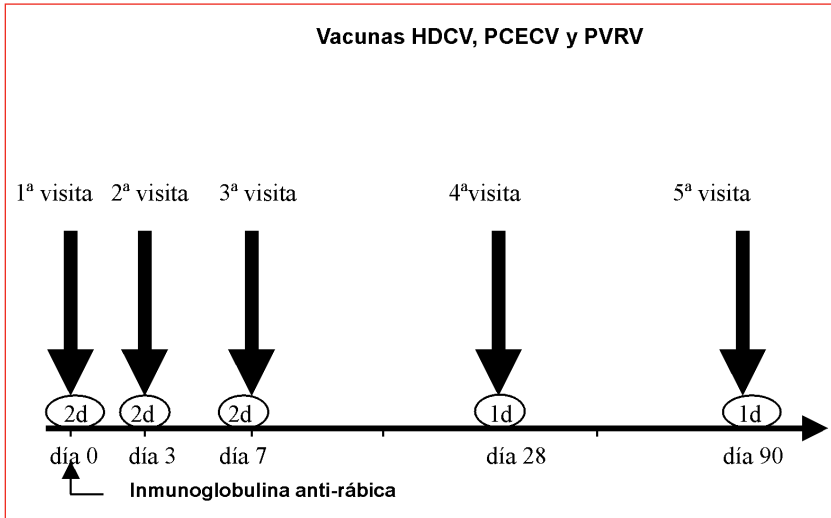


- Vacunación intradérmica. La OMS recomienda diferentes pautas, siempre que las autoridades competentes del país hayan autorizado la vacunación por esta vía:
  - Pauta de 8 localizaciones (Régimen Oxford). Se aplica según el esquema (8-0-4-1-1), para usar con HDCV (Rabivac™) y PCECV (Rabipur™). (figura 4). Día 0: Se inyecta por vía intradérmica 0,1 ml en 8 lugares distintos y simétricamente situados (deltoides, lateral de ambos muslos, región supraescapular y cuadrante más inferior del abdomen). Día 7: 0,1 ml vía en 4 lugares (deltoides y lateral de muslos). Días 28 y 90: 0,1 ml en un lugar, preferible en región deltoidea. En países en desarrollo se plantea con elevada frecuencia el tratamiento post-exposición sin disponer de inmunoglobulina anti-rábica equina o IGRH, el régimen Oxford de vacunación es el recomendado por la OMS por ser el más inmunógeno.
  - Pauta de 2 localizaciones (Régimen Thai Red Cross Society). Se utiliza el esquema (2-2-2-0-1-1) por vía intradérmica para usar con PVRV (Verorab™, Imovax™, Rabies vero™, TRC Verorab™) y PCECV (Rabipur™). (figura 5). Días 0, 3 y 7: una

**Figura 4. Vacunación post-exposición.  
Régimen Oxford. Pauta reducida i.d. (0,1 ml)**



**Figura 5. Vacunación post-exposición. Pauta Thai Red Groos Society i.d. (0,1 ml-0,2 ml)**



dosis de 0,1 ml o 0,2 ml (según el tipo de vacuna, 0,1 ml si la ampolla contiene 0,5 ml de vacuna o 0,2 ml si la ampolla contiene 1 ml de vacuna) en la parte superior de ambos deltoideos. Días 28 y 90: una dosis de 0,1 ml o 0,2 ml según el tipo de vacuna en un solo lugar, preferentemente en la región deltoidea.

## 2. Individuos vacunados previamente

Se incluyen en este apartado los que tienen historia de:

- Vacunación correcta con vacuna HDCV.
- Vacunación correcta con vacuna distinta a HDCV, pero con títulos de anticuerpos considerados como protectores.
- Vacunación con vacuna HDCV, con esquema diferente al definido como estándar, y con títulos de anticuerpos considerados como protectores.

La OMS aconseja a los englobados en estos tres grupos dosis de vacuna los días 0 y 3. Está indicado el tratamiento local de la herida y no es necesaria la administración de IGRH.

Los no incluidos deben considerarse como no inmunizados y aplicárseles las mismas pautas que ha individuos no vacunados. La dosis pueden administrarse por vía intramuscular (1 ml o 0,5 ml según el tipo de vacuna) o por vía intradérmica (0,1 ml), siempre que tengan esta vía autorizada las autoridades sanitarias.

## SEGURIDAD

En el caso de las vacunas de cultivos celulares son escasas. Se han descrito reacciones locales moderadas como dolor, eritema e induración en el lugar de la inyección, así como reacciones sistémicas del tipo de cefaleas y malestar general. En algún caso excepcional, se ha publicado la aparición del síndrome de Guillain-Barré, pero su asociación con la vacuna no está confirmada. Las manifestaciones adversas más significativas a la vacuna HDCV son debidas a reacciones alérgicas tipo I o III, en forma de urticaria, artritis o angioedema, especialmente después de una dosis de recuerdo. En estos casos la vacuna HDCV debe ser sustituida por otro tipo de vacuna.

En algunos países en desarrollo todavía se utilizan vacunas inactivadas de tejido nervioso, elaboradas a partir de cerebros de animales o de ratones lactantes. Estas vacunas son menos inmunógenas y dan lugar a mas reacciones adversas, especialmente manifestaciones neuromusculares entre 1/200 a 1/8.000 vacunados.

## CONTRAINDICACIONES

No existe ningún tipo de contraindicación para la profilaxis post-exposición para vacunar contra la rabia, ni siquiera durante embarazo. La elevada mortalidad de la enfermedad hace aconsejable proceder a la inmunización en todos los casos. Los individuos inmunodeprimidos pueden responder defectuosamente y, a veces, es necesario administrar más dosis.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Deben mantenerse entre +2 y +8 °C, sin congelar y protegidas de la luz.



## PRESENTACIONES COMERCIALES

En España la única vacuna existente es la Vacuna anti-rábica Merieux de los laboratorios Sanofi Pasteur MSD. Es una vacuna HDCV para administrar por vía intramuscular. Una dosis contiene vacuna liofilizada que se reconstituye inmediatamente antes de su administración diluyendo en un vial de 1 ml que adjunta. Esta vacuna esta disponible en los Centros de Vacunaciones de las diferentes Comunidades Autónomas.

## Bibliografía

- Advisory Committe for Immunization Practices. Human rabies prevention-United States, 1999. MMWR 1999; 48 (Suppl RR-1): 1-21.
- American Academy of Pediatrics. Rabies. En: Pickering LK (ed) 2000. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village IL. 25 th ed. American Academy of Pediatrics 2000: 475-82.
- CDC. Human rabies, 2000. MMWR 2000; 49: 1111-16.
- Editorials. Bat rabies. All bat handlers should be immunised. BMJ 2003; 326: 726.
- Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht Ch. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. Lancet Neurology 2002; 1: 101-9.
- Pearce JMS. Historical note. Louis Pasteur and Rabies: a brief note. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 28.
- Plotkin S. Rabies. Clin Infect Dis 2000; 30: 4-12.
- Rupprech Ch, Hanlon C, Hemachudha T. Rabies re-examined. Lancet Infect Dis 2002; 2: 327-43.
- Sánchez LP, Abellán C, Díaz O. Rabia en España. ¿Qué ocurre con la rabia en quirópteros? Bol Epidemiol Semanal 2002; 10: 109-20.
- Serra-Cobo J, Armengual B, Abellán C, Bourhy H. European bat Lyssavirus infection in Spanish bat populations. Emerg Inf Dis 2002; 8(4): 413-21.
- Tantawichien T, Tantawichien Th, Supit C, Khawplod P, Sitprijia V. Three-year experience with 4-site intradermal booster vaccination with rabies vaccine for postexposure prophylaxis. Clin Infect Dis 2001; 33: 2085-7.

- Warrell MJ. The challenge to provide affordable rabies post-exposure treatment. *Vaccine* 2003; 21: 706-9.
- Warrel MJ, Warrell DA. Intradermal regimens for rabies postexposure prophylaxis: more confusion. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 213-5.
- WHO. Rabies vaccine. *Weekly Epidemiological Record* 2002; 14: 109-20.
- WHO. Rabies Pre and Post-exposure Treatment in Humans. November 2002. (On line).
- Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: can it be done without immunoglobulin?. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 477-80.

## 7.j. Encefalitis japonesa (EJ)

JESÚS GARCÍA PÉREZ

La encefalitis japonesa es una enfermedad vírica que afecta al hombre y a animales domésticos como: cerdos, caballos, gallinas, etc.

### Agente etiológico

Es un virus de la familia Arbovirus, y pertenece al género Flavivirus, parecido desde el punto de vista antigénico al de la encefalitis de St. Louis, Murray Valley, encefalitis de Kunjin y del Nilo occidental. Se transmite al hombre por picaduras de mosquito del género CULEX (*Culex Tarsalis*). Este virus tiene afinidad por el tejido neurológico. Actualmente se conocen 26 serotipos de Flavivirus.

### Epidemiología

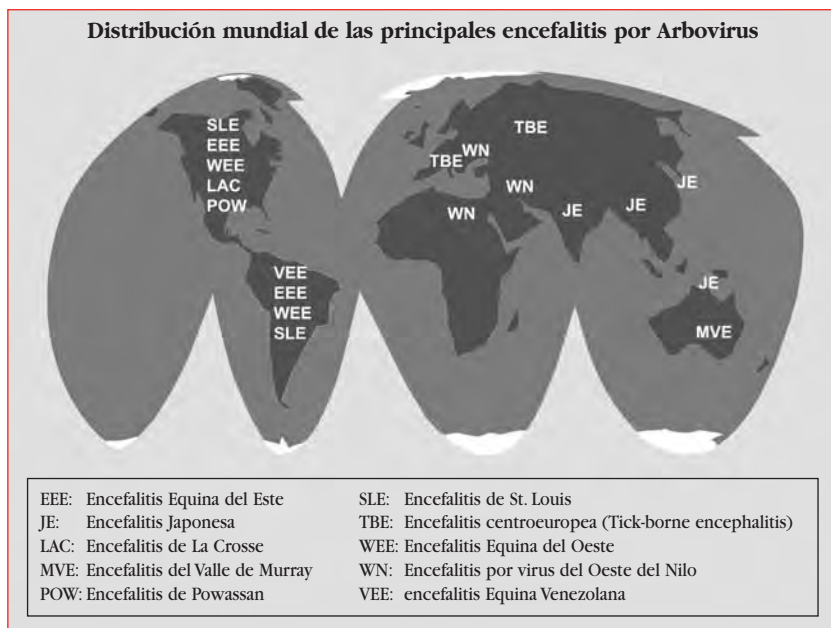
La transmisión es estacional de abril a septiembre y en áreas tropicales es más intensa la incidencia en la época de lluvias. La enfermedad es endémica en zonas rurales del Sudeste Asiático (Corea, Tailandia, Camboya, Laos, Vietnam, Malasia, Indonesia y Filipinas), Subcontinente Indio (incluyendo India, Pakistán, Bangladesh, Nepal y Sri-Lanka) y algunas regiones del Norte de Asia (China y Siberia). También ocurre, pero con menos frecuencia, en Japón, Taiwán, Singapur, Hong Kong y el Este de Rusia y Australia (figura 1). En todas estas áreas es, principalmente, una enfermedad rural.

### INCIDENCIA MUNDIAL

La incidencia anual oscila entre 1-10 casos por 100.000 habitantes, pero en áreas endémicas puede llegar hasta 100 casos por 100.000 habitantes/año, sobre todo en niños menores de 10 años.

### Cuadro clínico

En la mayoría de los casos la infección por EJ es asintomática, pero



las formas sintomáticas cursan, por lo general, como una encefalitis grave que con frecuencia lleva al coma y a la muerte en el 5 al 25% de los casos. En caso de supervivencia el 45 ó 50% de los pacientes presentarán secuelas psiquiátricas.

Entre los síntomas principales destacan fiebre alta y alteración de la conciencia, desde desorientación leve a grave estado de confusión, delirio y coma. Puede cursar con rigidez de nuca (33-67%), parálisis de los pares craneales, debilidad muscular generalizada o asimétrica, hemiparesia, parálisis flácida o espástica, hiperreflexia movimientos desordenados, ataxia, signos extrapiramidales etc.

La evolución puede ser rápidamente mortal. En los supervivientes la función neurológica se recupera de forma gradual a lo largo de varias semanas, con más recuperación después del alta hospitalaria a través de intervalos de meses a años.

En la enfermedad adquirida en el primer o segundo trimestre del embarazo, el virus puede infectar la unidad fetoplacentaria y precipitar el aborto. Los casos adquiridos en el tercer trimestre no han sido notifi-

cados como abortivos. Se ha informado infecciones congénitas sólo cuando el virus es emergente en esa población, ya que casi todas las mujeres de las zonas endémicas tienen inmunidad adquirida.

## Diagnóstico

El aislamiento del virus en cultivos celulares o su detección por PCR son los diagnósticos definitivos. En Asia, la meningitis tuberculosa y piogénica y la encefalopatía por plomo (los niños están empleados en el reciclado de baterías) son los principales diagnósticos diferenciales.

La fiebre tifoidea con temblores y ataxia, el paludismo cerebral, la infección por dengue con encefalopatía, el golpe de calor y la encefalitis por enterovirus 71, la encefalitis por virus Nipah, son otras patologías a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

## Tratamiento

Los cuidados de sostén se deben enfocar hacia el control de las convulsiones, el apoyo ventilatorio y el control del edema cerebral. En varios centros de Asia, el manitol se administra habitualmente en los casos de EJ, pero un estudio controlado del tratamiento con dexametasona no encontró beneficios ni daños por su administración. El uso de líquidos y electrolitos debería equilibrar los requerimientos circulatorios, evitar el edema cerebral y la inadecuada secreción de hormona anti-diurética. Se debería anticipar y tratar las infecciones secundarias.

## Vacunas contra la encefalitis japonesa (tabla 1)

### COMPOSICIÓN

En la actualidad las vacunas disponibles frente a esta enfermedad son:

- Vacuna inactivada derivada del cerebro del ratón.
- Vacuna inactivada derivada de cultivos celulares del riñón del hámster.
- Vacuna atenuada derivada de cultivos celulares del riñón del hámster.

**Tabla 1. Tipos de Vacunas contra la Encefalitis Japonesa**

- (1) Vacuna inactivada derivada del cerebro del ratón.
- (2) Vacuna inactivada derivada de cultivos celulares del riñón del hámster.
- (3) Vacuna atenuada derivada de cultivos celulares del riñón del hámster.

**Fase de Investigación**

- (4) Vacuna recombinantes.
- (5) Vacuna ADN.
- (6) Vacunas orales.
- (7) Vacunas de incorporación de genes del virus de la EJ en cepas virales

Otras vacunas se hayan en fase de investigación:

- Vacuna recombinantes.
- Vacuna DNA.
- Vacunas orales.
- Vacunas de incorporación de genes del virus de la EJ en cepas virales.

**INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA**

Tras la primovacunación con 3 dosis de la vacuna disponible en España como medicación extranjera (vacuna inactivada derivada del cerebro de ratón: JE-VAX, de Sanofi-Pasteur MSD. Tabla 2) se detecta protección en aproximadamente el 100% de los vacunados tas la primovacunación.

**INDICACIONES**

- Personas que van a vivir a zonas endémicas o epidémicas de la enfermedad.

**Tabla 2. Vacuna inactivada frente a encefalitis japonesa derivada del cerebro del ratón**

Laboratorio	Composición	Presentación	Conservación
Sanofi-Pasteur MSD JE-VAX	Cepa NAKAYAMA Timerosal Gelatina Formaldehído Proteína básica de mielina Proteínas de suero de ratón	Liofilizada	+ 2° + 8°

- Viajeros cuya actividad incluya viajes a zonas rurales/agrícolas de países endémicos. Los turistas que vayan a realizar estancias de menos de 30 días en zonas turísticas y áreas urbanas importantes de estos países no precisan vacunación.

## **POSOLOGÍA Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN**

La vacuna disponible en España como medicación extranjera (vacuna inactivada derivada del cerebro de ratón: JE-VAX, de Sanofi Pasteur MSD. Tabla 2) se administra por vía subcutánea según las siguientes pautas:

- Niños de 1 a 3 años: primovacunación con 3 dosis de 0,5 ml (0, 7 y 14 ó 30 días) y recuerdo (dosis de 0,5 ml) 2 años, posteriormente cada 3 años.
- Niños mayores de 3 años y adultos: primovacunación con 3 dosis de 1 ml (0, 7 y 14 ó 30 días) y recuerdo (dosis de 1 ml) 2 años después, posteriormente cada 3 años.

La última dosis de la primovacunación debe administrarse al menos 14 días antes de iniciar el viaje a la zona de riesgo.

## **SEGURIDAD**

Entre el 10% y el 20% de los vacunados presenta reacciones secundarias locales y generales (fiebre, cefaleas, mialgias, urticaria, angioedema, distrés respiratorio) en las dos semanas siguientes a su administración.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Fiebre o infección activa.
- Hipersensibilidad a dosis previas de la vacuna o a otras vacunas derivadas de cultivos de células murinas.
- Las personas con alergia múltiple, incluyendo historia de urticaria y angioedema.
- Embarazo, salvo que el riesgo de la enfermedad supere el riesgo teórico de la vacunación.
- Inmunosupresión.
- Sensibilidad al timerosal.

**Tabla 3. Vacuna de virus inactivada de cultivos celulares de riñón de hámster**

Composición*	Conservación	Dosis / N°	Administración
Cepa Beijing P-3 Formalina	12° C / + 8°	0-7 días y a los 1-6 y 10 años respectivamente	Subcutáneo

\* En niños induce una protección de hasta el 85%.

**Tabla 4. Otras vacunas**

- Vacuna SA14-14-2.
- De uso exclusivo en China. Es muy eficaz (95%) y muy inmunógena; con tres dosis al año, 2 años y 6 respectivamente.
- Otras vacunas en fase de experimentación son las orales del virus de la EJ, las vacunas ADN y las vacunas recombinantes.
- Una vacuna, la Chimeri-Vax-JE obtenida por la incorporación de genes del virus de la EJ en cepas virales de la Fiebre Amarilla; parece ser segura y proporciona una protección con una única dosis.

**Tabla 5. Posología y pauta de administración**

Vacuna	Primaria*	Booster*
- Niños > 3 años y adultos	- 1 ml/días a 0, 7 y 14 ó 30 días	- 1 ml a los 2 años y cada 3 años
- Niños > 1 año y < 3 años	- 0'5 ml a 0, 7 y 14 ó 30 días	- 0'5 ml a los 2 años y cada 3 años

\* Vía subcutánea

## PRESENTACIONES COMERCIALES

La vacuna disponible en los Centros de Vacunación Internacional como medicación extranjera es la vacuna inactivada derivada del cerebro de ratón (tablas 2 y 5).

Las vacunas inactivada y atenuada derivadas de cultivos celulares del riñón del hámster son de fabricación y dispensación exclusiva en China (tablas 3 y 4).



## Bibliografía

- Abe M, Kuzuhara S, Kino Y. Establishment of an analyzing method for a Japanese encephalitis virus neutralization test in *vero celis*. *Vaccine* 2003;22:1989-94.
- Ayukawa R, Fujimoto H, Ayabe M et al. An unexpected outbreak of Japanese encephalitis in the Chugoku district of Japan, 2002. *J Infect Dis.* 2004;57:63-66.
- Bista, M.B. Bannerjee, M. K. Shin, S. H., et al.: Efficacy of single-dose SA 14-14-2 vaccine against Japanese encephalitis. A case control study. *Lancet* 2001; 358:791-795.
- Chokephaibulkit K, Kankirawatana, P. Apintanapong S. Et al.: Viral etiologies of encephalitis in Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:216-218.
- Defraites, R. F., Gambel, J. M., Hoke, C. H., Jr., et al.: Japanese encephalitis vaccine (inactivate, BIKEN) in U.S. soldiers: Immunogenicity and safety of vaccine administered in two dosing regimens. *Am J Trop Med Hyg* 61:288-293:1999.
- Endy TP, Nisalak A. Japanese encephalitis virus: ecology and epidemiology. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003;267:11-48.
- Halstead SB, Jacobson J. Japanese encephalitis. 8: *Adv Virus Res.* 2003; 61:103-38.
- Hanna, J.N., Ritchie, S. A., Philips, D. A., et al.: Japanese encephalitis in north Queensland, Australia, 1998. *Med. J. Aust.* 170:533-536, 1999.
- Jia L, Wang Z, Yu Y. Protection of SA14-14-2 live attenuated Japanese encephalitis vaccine against the wild-type JE viruses. 18: *Chin Med* 3 (Engl). 2003;116:941-3.
- Konishi E, Shoda M, Kondo T. Prevalence of antibody to Japanese encephalitis virus nonstructural 1 protein among racehorses in Japan: indication of natural infection and need for continuous vaccination. *Vaccine.* 2004;22:1097-103.
- 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.

- Ma SP, Yoshida Y, Makino Y et al. Short report: a major genotype of Japanese encephalitis virus currently circulating in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:151-4
- Monath TP, McCarthy K, Bedford P et al.: Clinical proof of principle of ChimeriVax: Recombinant live, attenuated vaccines against flavivirus infections. *Vaccine* 20:1004-1018, 2002.
- Monath TP. Japanese encephalitis vaccines: current vaccines and future prospects. *CurrTop Microbiol Immunol*. 2002;267:105-38.
- Murgod, U. A., Muthane, U.B., Ravi, V., et al.: Persistent movement disorders following Japanese encephalitis. *Neurology* 57:2313-2315, 2001.
- Plesner AM. Allergic reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Inmunol Allergy Clin North Am* 2003; 23:665-697.
- Pradhan, S., Gupta, R.K., Singh, M. B., and Mathur, A.: Biphasic illness pattern due to early relapse in Japanese-B virus encephalitis. *J. Neurol. Sci.* 183:13-18, 2001.
- Sakaguchi, M., Miyazawa, H., and Inouye, S.: Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Allergy* 56:536-539, 2001.
- Solomon T, NiH, Beasley DW et al. Origin and evolution of Japanese encephalitis virus in southeast Asia. 26: *J. Virol.* 2003;77(5):3091-8.
- Tsai TF, Chang GJ, YU YX. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin S and Orenstein W (eds) *Vaccines*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999-700.
- Tsai, T.F. New initiatives for the control of Japanese encephalitis by vaccination: Minutes of a WHO/CVI meeting, Bangkok, Thailand, 13-15 October, 1998. *Vaccine* 18 (Suppl. 2):1-25, 2000.
- Yamada K, Takasaki T, Nawa M, Yabe S, Kurante I. Antibody responses determined for Japanese dengue fever patients by neutralization and hemagglutination inhibition assays demonstrate cross-reactivity between dengue and Japanese encephalitis viruses. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;19: 725-8.
- Zanin MP et al. Japanese encephalitis vaccines: moving Hawaii from the mouse brain. *Expert Rev Vaccines* 2003;2:407-416.



## Capítulo 8

### VACUNAS COMBINADAS

#### 8.a. Difteria, tétanos y tos ferina

VALENTÍ PINEDA SOLAS

### Introducción

La vacuna triple bacteriana frente a difteria-tétanos-tos ferina, fue una de las primeras vacunas combinadas empleadas en niños de forma sistemática para la profilaxis de estas enfermedades. Sobre su composición original se han ido haciendo modificaciones, por la reactogenicidad de sus componentes así como por la incorporación de nuevos antígenos, consiguiendo combinaciones ventajosas en cuanto a disminución del número de inyecciones y mejor aceptación general.

Se combinan los siguientes antígenos: “D” (toxoides diftérico dosis infantil) y “d” (toxoides diftérico dosis de adulto); “T” (toxoides tetánico), “Pe” (dosis anti-*pertussis* con células enteras inactivadas), “Pa” o “pa” (dosis pediátrica y de adultos, respectivamente, de componentes antigénicos de *B. pertussis*).

## Vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertúsica de células enteras (DTPe)

### COMPOSICIÓN

Es una vacuna inactivada preparada con toxoides (anatoxinas) diftérico y tetánico y una suspensión de células enteras inactivadas de *Bordetella pertussis*. Las anatoxinas y la suspensión de células de *Bordetella* se adsorben sobre partículas de hidróxido de aluminio (tabla 1).

**Tabla 1. Composición de la vacuna DTPe, por dosis**

Anatoxina diftérica	25Lf
Anatoxina tetánica	10Lf
<i>Bordetella pertussis</i>	15x10 <sup>9</sup> (≥ 4 UI) (inactivada por formol)
Hidróxido de aluminio	1,25 mg de Al (máximo)
Tiomersal	0,01%
ClNa 0,9%; agua	c.s.p. 0,5ml

Lf: unidades de floculación.

### INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

La vacuna DTPe, al igual que las demás combinaciones de estos tres componentes, es muy inmunógena. Se ha comprobado que la eficacia protectora tras la primovacunación es superior al 95% para difteria y tétanos y algo menor (entre el 50% y 85% según diversos estudios) para la tos ferina. Para los tres componentes esta eficacia disminuye con el tiempo y es casi nula a los 10 años de la última dosis, por lo que se precisa la administración de dosis de recuerdo, con la formulación indicada según la edad del individuo, frente a estos antígenos.

### INDICACIONES

Inmunización activa sistemática de lactantes y niños hasta los 18 meses de edad frente a la difteria, tétanos y tos ferina. A partir de los 18-24 meses de edad no se recomienda aplicar esta vacuna debido a la alta reactogenicidad del componente pertúsico, por lo que debe utilizarse DTPa para la administración de la dosis de los 4-6 años de edad contemplada en el calendario de vacunación sistemática infantil.

A pesar que esta vacuna ha eliminado casi por completo la mortalidad y morbilidad de estas tres enfermedades, las vacunas de células enteras son algunas de las menos satisfactorias por las reacciones adversas que originan, casi todas ellas debidas al componente pertúsico. Por lo tanto, actualmente esta vacuna debe ser sustituida por las acelulares, siendo actualmente éstas las que se utilizan en todas las Comunidades Autónomas Españolas.

## PAUTAS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Esta vacuna se administra por vía intramuscular a partir de los 2 meses de edad, con tres dosis iniciales separadas por 4-8 semanas (2, 4 y 6 meses de edad) y una dosis de refuerzo a los 18 meses de vida, según el calendario de vacunaciones sistemáticas. Antes de su aplicación debe agitarse enérgicamente y comprobar que no se producen cambios de coloración ni aparecen partículas extrañas.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes (hasta el 50% de los vacunados) son:

- Reacción febril breve
- Reacciones generales como anorexia, vómitos, somnolencia, irritabilidad y malestar general.
- Reacciones locales como dolor local, eritema, tumefacción y a veces la aparición de un nódulo que desaparece con el tiempo.

Las complicaciones más graves como fiebre alta, colapso, hipotensión/hiporeactividad, encefalopatía o reacción anafiláctica se presentan en las primeras 48 horas de su administración y son infrecuentes.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones generales para todas las vacunas, expuestas en el capítulo 3.h. (Contraindicaciones).

Además, la vacuna DTPe presenta unas contraindicaciones específicas, relacionadas fundamentalmente con el componente antipertusis, no debiendo administrarse en las siguientes situaciones:

- Niños con enfermedades neurológicas progresivas o inestables.
- Niños que hayan presentado una encefalopatía grave dentro de los 7 días posteriores a la administración de una dosis previa de vacuna y sin que exista otra causa que lo explique.

Se consideran contraindicaciones relativas, y por lo tanto se valorará la vacunación de manera individualizada, las siguientes circunstancias:

- Fiebre alta (temperatura rectal o timpánica  $>40,5$  °C) tras una dosis de vacuna.
- Crisis de hipotonía/hiporeactividad, irritabilidad o agitación de más de tres horas en los días posteriores a la administración de una dosis de vacuna.
- Convulsiones en el transcurso de los tres días posteriores a la administración de una dosis de vacuna.
- Antecedentes personales de convulsiones.
- Reacciones locales graves.

En principio, esta vacuna puede administrarse simultáneamente con cualquier otra, siempre en jeringas y lugares anatómicos distintos. En todo caso deberá comprobarse previamente la existencia de estudios de inmunogenicidad cuando se deseen combinar distintas vacunas.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO**

Deberá conservarse entre  $+2$  °C y  $+8$  °C, no pudiéndose congelar al tratarse de una suspensión coloidal.

## **PRESENTACIONES COMERCIALES**

La tabla 2 recoge las vacunas DTPe disponibles en nuestro país.

## **Vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertúsica acelular (DTPa)**

Las vacunas que combinan células enteras de tos ferina con toxoides diftérico y tetánico han sido altamente eficaces en la prevención de estas enfermedades, pero sus frecuentes efectos adversos han obligado

**Tabla 2. Vacunas combinadas DTPe comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Presentación
Anatoxal DITEPER Berna	En ampollas, líquida 1 ampolla 0,5 ml 50 ampollas 0,5 ml
TRIVACUNA Leti	En ampollas, líquida 1 ampolla 0,5 ml 50 ampollas 0,5 ml
DTP Merieux Sanofi Pasteur MSD	Jeringa precargada 0,5 ml

a buscar alternativas más inocuas. La alternativa deben ser las vacunas con componente pertúsico acelular que, aunque con diferente inmunogenicidad y reactogenicidad entre todas las aprobadas, poseen en comparación con la vacuna de células enteras menor reactogenicidad tanto en intensidad como en frecuencia.

Así, en la actualidad, la vacuna de elección para la inmunización en Calendario vacunal infantil frente a difteria, tétanos y tos ferina es la que combina toxoides tetánico y diftérico y un componente acelular de tos ferina (DTPa), aceptándose sólo la vacuna de células enteras si no se dispone de la acelular. Es muy probable que las vacunas de células enteras desaparezcan del mercado español en los próximos años y solo se aplicarán, debido a su menor coste, en algunas regiones del mundo.

## COMPOSICIÓN

Es una vacuna inactivada preparada con toxoide diftérico y tetánico y componentes antigénicos específicos atóxicos de *Bordetella pertussis* adsorbida en sales de aluminio.

Existen diversos preparados vacunales que varían en su composición según el número de componentes antigénicos de *Bordetella pertussis* que los integran. Así, estos preparados pueden incluir uno, dos, tres o más (hasta cinco) de los siguientes componentes: toxina pertúsica (TP), hemaglutinina filamentosa (FHA), proteína 69-KDa o pertactina (PRN) y uno o dos tipos de aglutinógenos (Agt) o proteínas de las fimbrias (FIM-2 y FIM-3).

Los distintos componentes pertúsicos de las vacunas acelulares determinan en gran parte la inmunogenicidad y eficacia frente a la tos ferina. Así la TP, FHA y PRN son componentes esenciales, pero el papel de los aglutinógenos no está bien definido aunque estén presentes en diversos preparados comerciales.

En la tabla 3 se muestra la composición de los principales preparados multicomponentes existentes tanto en España como en otros países.

**Tabla 3. Composición de las principales formulaciones combinadas DTPa**

Nombre comercial	TP (mcg)	FHA (mcg)	PRN (mcg)	Agt (mcg)	Al (mg)	Conservante (mg)	Toxoide diftérico (Lf)	Toxoide tetánico (Lf)
<b>Infanrix (GSK)</b>	25	25	8		0,5	Fenoxietanol (2,5)	25	10
<b>Acelluvax DTP (Chiron-Biocrine)</b>	5	2,5	2,5		1	Tiomersal (0,05)	25	10
<b>ACEL-IMUNE (Wyeth)</b>	3,5	35	2	0,8	0,23	Tiomersal (0,5)	9	5
<b>Tripedia (Pateur Merieux Connaught, USA)</b>	23,4	23,4			0,17	Tiomersal (0,05)	6,7	5
<b>Trivac (Pateur Merieux Connaught, Francia)</b>	25	25			0,30	Tiomersal (0,05)	15	5
<b>Tripacel (Pateur Merieux Connaught, Canadá)</b>	10	5	3	5	0,33	Fenoxietanol (3,4)	15	5

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

Las vacunas acelulares tienen una inmunogenicidad y eficacia similares a la de las vacunas de células enteras. Desde su uso en Japón en



1981 se han mostrado plenamente efectivas en el control de la difteria, tétanos y tos ferina. Existen sin embargo diferentes porcentajes de protección cuando se comparan las vacunas acelulares de tres o más componentes antigénicos (80-84%) con las mono o bicomponentes (67-70%). Al igual que sucede en las vacunas de células enteras, la eficacia protectora disminuye con el tiempo y es casi nula a los 10 años de la última dosis, por lo que se precisa la administración de dosis de recuerdo, con la formulación correspondiente a la edad del individuo, transcurrido ese periodo.

## INDICACIONES

Inmunización activa sistemática de lactantes y niños hasta los 7 años de edad frente a la difteria, tétanos y tos ferina. Se utilizará tanto en la primera serie de vacunación (2, 4 y 6 meses de edad) como en la 4ª (18 meses) y 5ª dosis (3-6 años).

## PAUTAS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Esta vacuna se administrará por vía intramuscular a partir de los 2 meses de edad, con tres dosis iniciales separadas por 4-8 semanas (2, 4 y 6 meses de edad), una cuarta dosis a los 18 meses de vida y una quinta a los 4-6 años de edad, según el calendario de vacunaciones sistemáticas.

Antes de su aplicación debe dejarse unos minutos a temperatura ambiente sin sobrepasar 22 °C, agitarse enérgicamente y comprobar que no se producen cambios de coloración ni aparecen partículas extrañas.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas son menos frecuentes y menos intensas con las vacunas acelulares que con las de células completas. A pesar que la frecuencia de reacciones adversas aumenta con cada dosis de refuerzo, siempre serán menores que las secundarias a la administración de vacunas de células enteras.

Los efectos adversos locales más frecuentes de las vacunas de células enteras (reacción febril breve, anorexia, vómitos, somnolencia, irritabilidad y malestar general, dolor local, eritema, tumefacción) se reducen en dos tercios con las vacunas acelulares. Las reacciones sistémicas

menos graves (fiebre moderada, irritabilidad y somnolencia) disminuyen en más del 50%. Las reacciones sistémicas más graves (fiebre alta  $>40,5^{\circ}\text{C}$ , convulsiones, episodios de hipotonía/hiporeactividad, encefalopatía aguda y reacción anafiláctica) se reducen entre un 60% y un 80%.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Son las contraindicaciones y precauciones generales para todas las vacunas inactivadas (ver capítulo 3.h. Contraindicaciones)

Se considera contraindicación específica absoluta para la administración de DTPa el antecedente de encefalopatía no atribuible a otra causa en los 7 días posteriores a la administración de la vacuna. En estos casos deberá aplicarse la DT ya que probablemente el responsable de estas reacciones es el componente pertúsico.

Serán contraindicaciones relativas o de precaución, debiendo valorarse de forma individual los riesgos y beneficios de la vacunación, las siguientes situaciones:

- Fiebre alta (rectal o timpánica  $>40,5^{\circ}\text{C}$ ) durante las 48 horas siguientes a la administración de una dosis de vacuna.
- Estado de colapso similar al choque: episodio de hipotonía/hiporeactividad durante las 48 horas siguientes a la administración de una dosis de vacuna.
- Llanto inconsolable y persistente de al menos 3 horas de duración durante las 48 horas siguientes a la administración de una dosis de vacuna.
- Convulsiones en los tres días posteriores a la administración de una dosis de vacuna.

En principio puede administrarse simultáneamente con cualquier otra vacuna, aunque siempre en jeringas y lugares anatómicos distintos. En todo caso deberá comprobarse previamente la existencia de estudios de inmunogenicidad cuando se deseen combinar distintas vacunas.

Clásicamente se ha considerado que los niños no vacunados o vacunados de forma incompleta no debían continuar o iniciar la vacunación antipertusis tras padecer una tos ferina demostrada bacteriológicamente. Actualmente se recomienda continuar o iniciar la vacunación, dado que las vacunas acelulares son muchísimo menos reactógenas.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Deberá conservarse entre +2 °C y +8 °C, no debiéndose congelar al ser una suspensión coloidal.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

En España sólo se encuentra disponible una vacuna DTPa (tabla 4).

**Tabla 4. Vacunas combinadas DTPa comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Presentación
<b>Infanrix GSK</b>	En ampollas, líquida 1 ampolla 0,5 ml

## Vacuna antidiftérica y antitetánica infantil (DT)

### COMPOSICIÓN

Es una vacuna inactivada preparada con toxoides diftérico y tetánico adsorbidos sobre partículas de hidróxido de aluminio (tabla 5).

**Tabla 5. Composición de la vacuna DT, por dosis**

Anatoxina diftérica	25Lf
Anatoxina tetánica	10Lf
<i>Bordetella pertussis</i>	15 x 10 <sup>9</sup> (≥4 UI) (inactivada por formol)
Hidróxido de aluminio	1,25 mg de Al (máximo)
Tiomersal	0,01%

Lf: unidades de floculación.

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

La vacuna DT, al igual que las que combinan las tres enfermedades (DTP), es muy inmunógena. Así, se ha comprobado que la eficacia protectora tras la primovacunación es superior al 95% para difteria y tétanos. Esta eficacia protectora disminuye con el tiempo y es casi nula a los 10 años de la última dosis, por lo que se precisa la administración de

dosis de recuerdo transcurrido ese periodo, con la formulación correspondiente a la edad del individuo.

## **INDICACIONES**

Inmunización sistemática de lactantes y niños desde los 2 meses hasta los 6 años de edad en los que existan contraindicaciones para la administración de vacunas con componente pertúsico (DTPe y DTPa).

## **PAUTAS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Se administrará por vía intramuscular a partir de los 2 meses de edad, con tres dosis iniciales separadas por 4-8 semanas (2, 4 y 6 meses de edad), una cuarta dosis a los 18 meses de vida y una quinta a los 4-6 años de edad. Antes de su aplicación debe dejarse unos minutos a temperatura ambiente sin sobrepasar 22 °C, agitarse enérgicamente y comprobar que no se producen cambios de coloración ni aparecen partículas extrañas.

## **SEGURIDAD**

Lo más frecuente es la aparición de signos inflamatorios locales. Después de la inyección puede observarse una ligera reacción local que en algunos casos va seguida de la formación de un pequeño nódulo que desaparece en unos días. Estas reacciones locales pueden incrementarse en relación con el número de dosis recibidas, por lo que conviene no administrar la vacuna con más frecuencia de la indicada y mantener siempre los intervalos indicados en los esquemas vacunales.

Las reacciones sistémicas leves (fiebre, cefalea, mialgias, anorexia y vómitos) son poco frecuentes. Otras más graves, como la anafilaxia o reacciones neurológicas, se presentan con carácter excepcional.

## **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

Son las contraindicaciones y precauciones generales de todas las vacunas inactivadas (ver capítulo 3.h. Contraindicaciones).

En principio puede administrarse simultáneamente con cualquier otra vacuna, aunque siempre en jeringas y lugares anatómicos distintos.

En todo caso deberá comprobarse previamente la existencia de estudios de inmunogenicidad cuando se deseen combinar distintas vacunas.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Deberá conservarse entre +2 °C y +8 °C, no debiéndose congelar al ser una suspensión coloidal.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

En la tabla 6 se muestran las vacunas DT disponibles en nuestro país.

**Tabla 6. Vacunas combinadas DT comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Presentación
Anatoxal DITE Berna	En ampollas, líquida 1 ampolla 0,5 ml
dIVACUNA Leti	En ampollas, líquida 1 ampolla 0,5 ml

## Vacuna antidiftérica y antitetánica del adulto (Td)

### COMPOSICIÓN

Es una vacuna inactivada preparada con toxoides diftérico y tetánico adsorbidos sobre partículas de hidróxido de aluminio. Esta vacuna para adultos presenta una dosis de anatoxina diftérica inferior a la dosis utilizada en niños (tabla 7).

**Tabla 7. Composición de la vacuna Td, por dosis**

Anatoxina diftérica	10Lf
Anatoxina tetánica	2Lf
Hidróxido de aluminio	1,25 mg de Al (máximo)
Timerfonato sódico	0,025 mg

Lf: unidades de floculación.

## **INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA**

La vacuna Td, al igual que las que combinan las tres enfermedades (DTP), es muy inmunógena. Así, se ha comprobado que la eficacia protectora tras la primovacunación es superior al 95% para difteria y tétanos. Esta eficacia protectora disminuye con el tiempo y es casi nula a los 10 años de la última dosis, por lo que se precisa la administración de dosis de recuerdo.

## **INDICACIONES**

Inmunización activa sistemática frente a difteria y tétanos en mayores de 7 años de edad. Puede utilizarse también en la profilaxis antitetánica tras herida o traumatismo (ver figura 1, capítulo 6.b. Tétanos).

## **PAUTAS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

La primovacunación consiste en la administración de dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de 4-8 semanas y una tercera dosis a los 6-12 meses de la segunda. Antes de su aplicación debe dejarse unos minutos a temperatura ambiente sin sobrepasar 22 °C, agitarse energicamente y comprobar que no se producen cambios de coloración ni aparecen partículas extrañas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Lo más frecuente es la aparición de signos inflamatorios locales. Después de la inyección puede observarse una ligera reacción local que en algunos casos va seguida de la formación de un pequeño nódulo que desaparece en unos días. Estas reacciones locales pueden incrementarse en relación con el número de dosis recibidas, por lo que conviene no administrar la vacuna con más frecuencia de la indicada y mantener siempre los intervalos indicados en los esquemas vacunales.

Las reacciones sistémicas leves (fiebre, cefalea, mialgias, anorexia y vómitos) son poco frecuentes. Otras más graves, como la anafilaxia o reacciones neurológicas, se presentan con carácter excepcional.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones generales para todas las vacunas inactivadas (ver capítulo 3.h. Contraindicaciones). Al no contener el componente pertúsico las contraindicaciones son prácticamente inexistentes. En principio puede administrarse simultáneamente con cualquier otra vacuna, aunque siempre en jeringas y lugares anatómicos distintos. En todo caso deberá comprobarse previamente la existencia de estudios de inmunogenicidad cuando se deseen combinar distintas vacunas.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Deberá conservarse entre +2 °C y +8 °C, no debiéndose congelar al ser una suspensión coloidal.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

La tabla 8 muestra las vacunas Td comercializadas en España.

**Tabla 8. Vacunas combinadas Td comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Presentación
Anatoxal TEDI Berna	Jeringa precargada (0,5 ml)
DIFTAVAX Sanofi Pasteur MSD	Jeringa precargada (0,5 ml)
Ditanrix GlaxoSmithKline (GSK)	Jeringa precargada (0,5 ml)

## Vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertúsica tipo adulto (dTpa)

### COMPOSICIÓN

Vacuna inactivada preparada con toxoides tetánico y diftérico y componente anti-pertusis (pa).

## **INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA**

La vacuna induce tasas de seroprotección similares a la Td frente a tétanos y difteria, y una respuesta vacunal superior al 90% frente a tos ferina. La inmunidad vacunal disminuye con el tiempo, por lo que se precisa la administración de dosis de recuerdo cada 10 años. La eficacia de esta vacuna, según un estudio realizado en EEUU, en sujetos sanos entre 15-65 años, fue del 78% (estudio APERT)

## **INDICACIONES**

Su uso está autorizado como dosis de recuerdo a partir de los 4 años, frente a tétanos, difteria y tos ferina. No puede utilizarse como primovacunación.

También está indicada para la administración de dosis de recuerdo en heridas potencialmente tetanígenas (ver figura 1, capítulo 6.b. Tétanos).

## **PAUTAS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

La Asociación Española de Pediatría, en su Calendario de vacunación sistemática, recomienda la utilización de dTpa, sustituyendo a la Td, en la dosis administrada a los 13 años (ver capítulo 11. Calendarios vacunales). La pauta es de 1 única dosis.

## **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones generales para todas las vacunas inactivadas (ver capítulo 3.h. Contraindicaciones).

Se considera contraindicación absoluta para la administración de dTpa la existencia de antecedentes de encefalopatía en los 7 primeros días tras la administración (en la infancia o edad adulta) de cualquier vacuna con componente anti-pertusis (DTP, DTPa o dTpa).

Deberá considerarse cuidadosamente la administración de dTpa en caso de antecedentes de fiebre  $\geq 40$  °C, estado similar al “shock” o llanto persistente ( $\geq 3$  horas de duración) en las 48 horas siguientes a administración de cualquier vacuna con componente anti-pertusis la vacunación, así como convulsiones en los 3 días siguientes a la vacunación.



## SEGURIDAD

Las reacciones adversas de esta vacuna pueden ser:

- Relativamente frecuentes: signos inflamatorios locales.
- Poco frecuentes: fiebre, cefaleas, mialgias, anorexia, vómitos
- Excepcionales: reacciones anafilácticas y neurológicas

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Deberá conservarse entre +2 °C y +8 °C, no debiéndose congelar al ser una suspensión coloidal.

## PRESENTACIONES COMERCIALES

En España sólo está comercializada una vacuna dTpa, que se recoge en la tabla 9.

**Tabla 9. Vacuna combinada dTpa comercializada en España**

Nombre comercial	TP (µg)	FHA (µg)	PRN (µg)	Agt (µg)	Al (mg)	Conservante	Toxoide diftérico (Lf)	Toxoide tetánico (Lf)
Boostrix (GSK)	8	8	2,5		5	Fenoxietanol (2,5 mg)	2,5	5

## Otras vacunas combinadas que contienen DTPe o DTPa

### COMBINADAS CON DTPE

Existen comercializadas en nuestro país vacunas DTPe combinadas con vacuna frente al virus de la hepatitis B (tabla 10) y vacunas DTPe combinadas con vacuna frente *Haemophilus influenzae* tipo b (tabla 11).

La vacuna combinada DTPe ANATOXAL DITEPER BERNA puede mezclarse con la vacuna frente a Hib HIBTITER (ver capítulo 6.f. *Haemophilus influenzae*), obteniéndose una vacuna combinada pentavalente DTPe-Hib.

Por otro lado, el coloide (DTP-HepB) de TRITANRIX HB puede mezclarse con el liofilizado (Hib) de HIBERIX (ver capítulo 6.f.

**Tabla 10. Vacunas combinadas DTPe-VHB comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Composición	Presentación Administración
<b>Tritanrix-Hep B (GlaxoSmithKline)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxoide diftérico adsorbido: no menos de 30 U.I.</li> <li>- Toxoide tetánico adsorbido: no menos de 60 U.I.</li> <li>- <i>B. pertussis</i> inactivada: no menos de 4 U.I.</li> <li>- Antígeno de superficie del virus B: 10 mg.</li> <li>- Sales de aluminio equivalente aluminio : 0.4 mg.</li> <li>- Conservantes: c.s.p. 1 dosis.</li> </ul>	<p>Vial monodosis de 0,5 ml</p> <p>Vía intramuscular</p>

**Tabla 11. Vacunas combinadas DTPe-HIB comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Composición	Presentación Administración
<b>Tetrac-HIB (Sanofi Pasteur MSD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxoide diftérico: no menos de 30 U.I.</li> <li>- Toxoide tetánico: no menos de 60 U.I.</li> <li>- Suspensión inactivada de <i>Bordetella pertussis</i>: no menos de 4 U.I.</li> <li>- Polisacárido de Hib conjugado a proteína tetánica: 10 mg.</li> <li>- Trometamol: 0.6 mg.</li> <li>- Sacarosa: 42,5 mg.</li> <li>- Hidróxido de aluminio: 0,625 mg.</li> <li>- Tiomersal: 0,05 mg.</li> <li>- Cloruro sódico c.s.p. isotonicidad</li> </ul>	<p>Vial monodosis de 0,5 m + jeringa</p> <p>Vía intramuscular</p>

*Haemophilus influenzae*), obteniéndose una vacuna combinada pentavalente DTPe-VHB-Hib.

### COMBINADAS CON DTPA

Existen en la actualidad vacunas combinadas que incluyen en su formulación 4 (DTPa-VHB y DTPa-Hib), 5 (DTPa-VPI-Hib) o incluso 6 componentes (DTPa-VPI-Hib-VHB), y que se muestran en las tablas 12 y 15.

**Tabla 12. Vacunas combinadas DTPa-VHB comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Composición	Presentación Administración
<b>Infanrix-HepB (GlaxoSmithKline)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxoide diftérico adsorbido: no menos de 30 U.I.</li> <li>- Toxoide tetánica adsorbido: no menos de 40 U.I.</li> <li>- Toxoide pertusis: 25 mg.</li> <li>- Hemoaglutinina filamentosa (HAF): 25 mg.</li> <li>- Pertactina: 8 mg.</li> <li>- Polisacárido capsular purificado del Hib unido covalentemente a toxoide tetánico: 10 mg.</li> <li>- Sales de aluminio equivalente aluminio-ión: 0.4 mg.</li> <li>- 2-fenoxietanol c.s.p. 1 dosis.</li> </ul>	Jeringa precargada Vía intramuscular

**Tabla 13. Vacunas combinadas DTPa-HIB comercializadas en España**

Nombre comercial Laboratorio	Composición	Presentación Administración
<b>Infanrix-Hib (GlaxoSmithKline)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxoide diftérico adsorbido: no menos de 30 U.I.</li> <li>- Toxoide tetánico adsorbido: no menos de 40 U.I.</li> <li>- Toxoide pertusis: 25 mg.</li> <li>- Hemoaglutinina filamentosa (HAF): 25 mg.</li> <li>- Pertactina: 8 mg.</li> <li>- Polisacárido capsular purificado del Hib unido covalentemente a toxoide tetánico: 10 mg.</li> <li>- Sales de aluminio equivalente aluminio-ión: 0.4 mg.</li> <li>- 2-fenoxietanol c.s.p. 1 dosis.</li> </ul>	Jeringa precargada Hib liofilizado Vía intramuscular

**Tabla 14. Vacunas combinadas pentavalentes conteniendo DTPa comercializadas en España**

Nombre comercial (Fabricante)	Composición	Presentación Administración
<b>Infanrix-IPV+Hib (GlaxoSmithKline)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados: Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> <li>- Toxoide diftérico adsorbido <math>\geq</math> 30 UI</li> <li>- Toxoide tetánico adsorbido <math>\geq</math> 40 UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 <math>\mu</math>g</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 <math>\mu</math>g</li> <li>- Pertactina 8 <math>\mu</math>g</li> <li>- PRP-T<sup>1</sup> 10 <math>\mu</math>g</li> <li>- AlOH<sub>3</sub></li> <li>- 2-Fenoxietanol</li> <li>- Lactosa</li> <li>- ClNa</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeringa precargada con DTPa-IPV líquida</li> <li>- Hib liofilizado</li> <li>- 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- 2 agujas</li> </ul>
<b>Pentavac (Sanofi Pasteur MSD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados: Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> <li>- Toxoide diftérico <math>\geq</math> 30 UI</li> <li>- Toxoide tetánico <math>&gt;</math> 40 UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 <math>\mu</math>g</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 <math>\mu</math>g</li> <li>- PRP-T<sup>1</sup> 10 <math>\mu</math>g</li> <li>- AlOH<sub>3</sub>, formaldehído, 2-fenoxietanol trometamol, sacarosa, medio 199<sup>2</sup></li> <li>- Agua c.s.p. 0,4 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeringa precargada con DTPa líquida y aguja fija</li> <li>- Hib liofilizado</li> <li>- 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> </ul>

**Tabla 15. Vacunas combinadas hexavalentes conteniendo DTPa comercializadas en España**

Nombre comercial (Fabricante)	Composición	Presentación Administración
<p><b>Infanrix Hexa</b> (GlaxoSmithKline)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados: Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> <li>- Estreptomicina &lt; 1 µg</li> <li>- Neomicina &lt; 100 µg</li> <li>- Polimixina</li> <li>- Toxoide diftérico &gt; 30 UI</li> <li>- Toxoide tetánico &gt; 40 UI</li> <li>- Toxoide pertúsica 25 µg</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 µg</li> <li>- Pertactina 8 µg</li> <li>- HbsAg<sup>3</sup> 10 µg</li> <li>- PRP-T 10 µg</li> <li>- AlOH<sub>3</sub>, medio 1.99, 2-fenoxietanol, ClNa, lactosa</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeringa precargada con la DTPa-VIP-HB</li> <li>- Hib liofilizado</li> <li>- 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> <li>- 2 agujas, vial tipo Bioset</li> </ul>
<p><b>Hexavac</b> (Sanofi Pasteur MSD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados 1, 2 y 3 como en Pentavac</li> <li>- Toxoide diftérico ≥ 20 UI</li> <li>- Toxoide tetánico &gt; 40 UI</li> <li>- Toxoide pertúsica 25 µg</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 µg</li> <li>- HbsAg<sup>3</sup> 5 µg</li> <li>- PRP-T 12µg</li> <li>- AlOH<sub>3</sub> 0,3 mg, trometamol, sacarosa, medio 1.99<sup>2</sup></li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solución líquida en jeringa precargada</li> <li>- 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> </ul>

<sup>1</sup> PRP-T : polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína de toxoide tetánico.

<sup>2</sup> Medio 199: mezcla de aminoácidos, sales minerales, vitaminas, y otras sustancias diluidas en agua para inyección.

<sup>3</sup> HbsAg: antígeno de superficie del virus hepatitis B

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Pertussis. 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.
- CDC. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1991; 40 (RR-10): 1-28.
- CDC. Pertussis vaccination: Use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46(RR-7): 1-25.
- CDC. Pertussis. United States, 1997-2000. *MMWR* 2002; 51: 73-7.
- CDC. Pertussis outbreak among adults at an oil refinery. Illinois, August-October 2002. *MMWR* 2003; 52: 1-4.
- CDC. Tetanus surveillance—United States, 1998-2000. *MMWR* 2003; 52(SS-3): 1-12.
- CDC. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. Northern Plains Indian community, August-October 1996. *MMWR* 1993; 42: 840-1, 847.
- CDC. Update: Diphtheria Epidemic. Newly Independent States of the Former Soviet Union, January 1995-March 1996. *MMWR* 1996; 45: 693-7.
- CDC. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (RR-13): 1-25.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Manual de Vacunas en Pediatría. Edición 2001.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2004. An Esp Pediatr 2004.
- Edwards K, Decker M. Pertussis Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2003: 471-528.

- Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cochi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheria*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control. *Clin Infect Dis* 1993; 16(1):59-68.
- Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social. Quaderns de Salut Pública. Manual de Vacunacions. 3<sup>a</sup> ed. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2.000.
- Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
- Salleras L. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones*. 2<sup>a</sup> Edición. Barcelona: Masson S.A.; 2003.
- Sutter RW, Cochi SL, Sirotkin B, et al. Assessment of vital statistics and surveillance data for monitoring tetanus mortality, United States, 1979-1984. *Am J Epidemiol* 1990; 131:132-42.
- Vitek CR and Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: Reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:539-50.
- Wassilak SGE, Roper MH, Murphy TV, Orenstein WA. Tetanus. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2003: 745-81.
- Wharton M and Vitek CR. Diphtheria. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2003: 211-28.

## 8.b. Sarampión, rubéola y parotiditis

CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA

### Composición

En la tabla 1 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.

**Tabla 1. Vacunas combinadas frente sarampión, rubéola y parotiditis comercializadas en España**

Vacuna Laboratorio	Composición	Presentación
<b>Priorix<sup>1</sup></b> (GlaxoSmithKline)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cepa Schwarz (sarampión): &gt;1.000 U DTIC<sub>50</sub><sup>3</sup></li> <li>- Cepa Wistar RA 27/3 (rubéola): &gt;1.000 U DTIC<sub>50</sub></li> <li>- Cepa RIT4385, derivada de la Jeryl-Lynn (parotiditis): &gt;1.000 U DTIC<sub>50</sub></li> <li>- Neomicina: 25 µg</li> <li>- Lactosa</li> <li>- Manitol</li> <li>- Sorbitol</li> </ul>	1 ó 10 vial es de 0,5 ml liofilizada
<b>Triviraten<sup>2</sup></b> (Berna)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cepa Edmonston-Zagreb (sarampión): &gt;1.000 U DTIC<sub>50</sub></li> <li>- Cepa Wistar RA 27/3 (rubéola): &gt;1.000 U DTIC<sub>50</sub></li> <li>- Cepa Rubini (parotiditis): &gt;20.000 U DTIC<sub>50</sub></li> </ul>	Vial con 0,5 ml liofilizada
<b>Vacuna Triple MSD<sup>1</sup></b> (Sanofi Pasteur MSD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cepa Enders hiperatenuada (sarampión): &gt;1.000 U DTIC<sub>50</sub></li> <li>- Cepa Wistar RA 27/3 (rubéola): &gt;1.000 U DTIC<sub>50</sub></li> <li>- Cepa Jeryl-Lynn (parotiditis): &gt;5.000 U DTIC<sub>50</sub></li> <li>- Neomicina: 25 µg</li> <li>- Sacarosa</li> </ul>	Vial con 0,5 ml liofilizada

<sup>1</sup> Se preparan en cultivos celulares de embrión de pollo

<sup>2</sup> Se prepara en cultivos de células diploides humanas

<sup>3</sup> U DTIC<sub>50</sub> : dosis infecciosa en cultivo de tejidos



## Inmunogenicidad y eficacia

La tasa de seroconversión de cada uno de los componentes de esta vacuna con tres virus es similar a la obtenida con los preparados mono-valentes aislados: del orden del 95-98% para sarampión y entre el 95% y el 99% para rubéola y parotiditis.

## SEGURIDAD

En líneas generales la tolerancia es excelente. Sus efectos indeseables eventuales son los de la vacuna del sarampión, los de la vacuna de la rubéola y los de la vacuna de la parotiditis, pero suelen ser poco importantes.

Se han descrito los siguientes efectos adversos relacionados con el componente antisarampiñoso:

- 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.
- Trombocitopenia transitoria a las 2 y 3 semanas de la vacunación (1 caso por cada 40.000 vacunados).
- 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.
- No se ha podido establecer relación causal entre la vacuna del sarampión y ciertas patologías como encefalitis, encefalopatías, síndrome de Guillain-Barré o Síndrome de Reye, entre otras.

Se han descrito los siguientes efectos adversos relacionados con el componente antirrubéólico:

- 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 comunicado 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.

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 padecido la infección natural no suelen presentarse efectos indeseables.

## Indicaciones y pautas de administración

Inmunización sistemática de la población infantil frente a sarampión, rubéola y paperas con 2 dosis de vacuna: la primera a los 12-15 meses de edad y una segunda dosis generalmente a los 3-6 años (pero puede administrarse en cualquier momento habiendo transcurrido al menos un mes desde la administración de la primera dosis). En los apartados correspondientes a las vacunas monovalentes frente a estas enfermedades se detallan las indicaciones específicas propias de cada una de ellas.

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.

## Contraindicaciones

Las referidas para cada uno de los componentes de la vacuna SRP (ver capítulos 6.h. Sarampión; 6i. Rubéola y 6.j. Parotiditis).

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 especialmente aplicables a las dos primeras.

## Conservación, transporte y almacenamiento

Durante el transporte y almacenamiento la vacuna debe ser mantenida a +2 °C y +8 °C. Al presentarse como liofilizado no se altera por la congelación. La vacuna debe administrada dentro de las 8 horas siguientes a la reconstitución. Proteger de la luz.

## Presentaciones comerciales

Se recogen en la tabla 1.

## 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 1999. *Bol Epidemiol Sem* 2000; 8: 1-5.
- Área 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.
- Área 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.
- Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas (1998-2001). *Manual de Vacunas en Pediatría*. Madrid:Asociación Española de Pediatría, 2001.
- 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 (AAPF). *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.
- Rodrigo C, Arístegui J. Sarampión, rubéola y parotiditis (vacuna triple vírica). En: Arístegui J, ed. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo editorial SL, 2004; pp 608-633.
- Salleras L, Domínguez A, Sierra A, Cueto A. Vacuna antisarampión. En: Salleras L, ed. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 2.003; pp 217-244.
- Strebel PM, Papania MJ, Halsey HA. Measles vaccine. En: Vaccines, Plotkin SA, Orenstein WA, eds. 4ª ed. Filadelfia: Saunders 2004; pp 389-440.

## 8.c. Hepatitis A y hepatitis B

LUIS SALLERAS SANMARTÍ

### Introducción

La primera vacuna antihepatitis B, la plasmática, disponible a principios de los años 80, se obtenía de plasma humano, lo que hacía que su precio fuera elevado y su disponibilidad limitada. Por esta razón, los programas de vacunación antihepatitis B se centraron, en un primer momento, en los individuos de grupos de riesgo de la población adulta y en los recién nacidos de madres HbsAg+. La disponibilidad en la segunda mitad de la década de los 80 de vacunas obtenidas por recombinación genética, más baratas y seguras que las obtenidas de plasma humano, abrió el camino a los programas de vacunación universal frente a la hepatitis B.

En los países desarrollados, en los que la transmisión perinatal y horizontal durante la edad infantil no juega un papel importante en la epidemiología de la infección y en los que la mayoría de las infecciones ocurren en la adolescencia y edad adulta joven a través de la transmisión sexual, del uso de drogas por vía parenteral o como consecuencia de viajes a países exóticos, las estrategias posibles de vacunación universal a elegir eran tres: vacunación de los lactantes, vacunación de los preadolescentes y vacunación de ambos grupos de población. La primera estrategia garantizaba elevados niveles de cobertura vacunal con tres dosis vacunales, pero tenía la desventaja de que los beneficios de la vacunación no se obtendrían previsiblemente hasta 15 ó 20 años más tarde. La vacunación de los preadolescentes obtendría beneficios mucho más pronto, pero buenos niveles de cobertura vacunal sólo podrían alcanzarse efectuando la vacunación en las escuelas. Por último, la tercera estrategia garantizaba la consecución de beneficios a corto y largo plazo, pero a un coste sustancialmente mayor.

En los países desarrollados con endemidad intermedia (España, Italia, Francia, Canadá y algunas áreas de Estados Unidos), la estrategia elegida fue la vacunación de los preadolescentes con objeto de obtener

resultados a corto plazo, aunque en la mayoría de ellos se decidió también, más pronto o más tarde, la vacunación de los lactantes.

Los programas de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas han logrado elevados niveles de cobertura vacunal y un impacto sustancial sobre la epidemiología de la enfermedad en los países en donde se han implementado. El cumplimiento de las tres dosis vacunales ha sido, por lo general, inferior al 100%, pero ello no parece haber afectado a la efectividad del programa.

La vacuna antihepatitis A inactivada está disponible desde el año 1.995. Esta vacuna se aplicó en un principio de forma selectiva a la población de los grupos de alto riesgo de padecer la enfermedad, de sufrir complicaciones en caso de padecerla o de transmitir la infección a otras personas. Pronto se constató que esta estrategia tenía un potencial de prevención de casos muy limitado, llegándose al convencimiento de que para aprovechar al máximo el potencial de esta vacuna sería necesario recurrir a la vacunación universal de la población infantil.

El análisis de la seroepidemiología y de la epidemiología de la enfermedad demostró que en España como en los demás países del área mediterránea de endemicidad intermedia, la infección es relativamente infrecuente durante la edad infantil, siendo además, la mayoría de infecciones asintomáticas en este grupo de edad. En los adultos y personas mayores la incidencia de casos es baja, ya que la mayoría de personas han adquirido la infección en edades anteriores, y no son susceptibles a la enfermedad. En cambio, en la adolescencia y edad adulta joven, la mayoría de personas son susceptibles y la posibilidad de entrar en contacto con el virus como consecuencia de la ingesta de alimentos o agua contaminada (de forma especial al viajar a países endémicos) o de relaciones sexuales (en especial con personas del mismo sexo) es elevada.

Igual que ocurrió con la vacuna antihepatitis B, pronto se vio que el máximo potencial de prevención de casos de hepatitis A se obtendría con la vacunación universal de los preadolescentes. Además, la vacuna antihepatitis A está contraindicada durante el primer año de vida y se desaconseja su aplicación antes de los dos años de edad por la posible interferencia de los anticuerpos pasivos transferidos por la madre a través de la placenta. Por todo ello, a finales de los años 90 existió un amplio consenso entre los expertos en que para obtener beneficios a corto plazo la mejor estrategia de aplicación vacunal era la vacunación

universal de los preadolescentes, a ser posible en las escuelas para obtener buenos niveles de cobertura vacunal.

## **Vacunas combinadas antihepatitis A + B**

La edad óptima para la vacunación universal frente a las dos hepatitis es, pues, la misma: la preadolescencia. Además, existe una cierta superposición de grupos de riesgo a vacunar en la edad adulta (viajeros internacionales, homosexuales varones, enfermos mentales internados en instituciones, pacientes con hepatopatía crónica, etc.). Ello ha estimulado la obtención de vacunas combinadas A+B para su aplicación sistemática en los preadolescentes o selectiva en la edad adulta en los grupos de riesgo comunes a ambas enfermedades (ver capítulos 6.e. Hepatitis B y 7.b. Hepatitis A).

Las vacunas antihepatitis A+B combinadas ofrecen importantes ventajas sobre las vacunas monovalentes administradas separadamente, ya que reducen la duración del acto vacunal con la consiguiente ventaja tanto para el personal sanitario como para el paciente, mejoran el cumplimiento de las tres dosis vacunales (o de las pautas aceleradas, en el caso de los viajeros internacionales), reducen las molestias y los efectos secundarios, reducen los costes de la vacunación, reducen el número de visitas si las vacunas monovalentes no se aplican en el mismo acto vacunal y disminuyen el volumen de residuos sanitarios a eliminar.

En 1998 el laboratorio GlaxoSmithKline, comercializó la vacuna combinada antihepatitis A+B en dos formulaciones, una para uso en niños (Twinrix pediátrico) y otra para administración en adultos (Twinrix adultos). Ambas vacunas se aplican en tres dosis vacunales (0-1-6 meses), y han demostrado ser muy bien toleradas y seguras, siendo su inmunogenicidad semejante a la de las vacunas monovalentes que las componen tanto en adultos como en niños. En la tabla 1 se resumen las características de estos dos preparados vacunales disponibles en el mercado farmacéutico de nuestro país.

Muy recientemente, el mismo laboratorio ha registrado una tercera formulación para uso en niños y adolescentes en una pauta vacunal de dos dosis (Ambirix. Tabla 1). El contenido antigénico es el mismo que la formulación para adultos. De momento esta nueva vacuna sólo está disponible en Holanda.



**Tabla 1. Características de las vacunas combinadas antihepatitis A+B**

	Twinrix adultos <sup>1</sup>	Twinrix pediátrica <sup>2</sup>	Ambirix <sup>3</sup>
<b>Edad en la que está indicada</b>	≥16 años	1-15 años	6-15 años
<b>Unidades ELISA de virus de la hepatitis A</b>	720	360	720
<b>Contenido de HbsAg</b>	20 µgr	10 µgr	20 µgr
<b>Volumen</b>	1 ml	0,5 ml	1 ml
<b>Pauta vacunal</b>	0, 1, 6 meses	0, 1, 6 meses	0, 6-12 meses
<b>Pauta acelerada (si se precisa protección rápida: viajeros, etc.)</b>	3 dosis (0, 7 y 21 días) y 1 dosis de recuerdo a los 12 meses de la primera		

<sup>1</sup> Disponible en 87 países

<sup>2</sup> Disponible en 61 países

<sup>3</sup> Registrada en la UE y disponible en Holanda

## INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD DE LA FORMULACIÓN PEDIÁTRICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La formulación pediátrica contiene 360 unidades ELISA de antígeno de hepatitis A y 20 µg de HbsAg en 0,5 ml de volumen. Su inmunogenicidad y seguridad ha sido evaluada por Díaz Mitoma et al en 180 niños distribuidos en tres grupos (un grupo de 60 niños de 1 a 6 años de edad y dos grupos de 60 niños de 6 a 15 años).

La reactogenicidad no se vio influenciada por la edad y fue similar en los dos grupos a la descrita con las vacunas monovalentes. El 98% de los niños vacunados habían seroconvertido al mes de la administración de la segunda dosis y el 100% después de la tercera dosis. La concentración geométrica media de anticuerpos después de las tres dosis fue muy elevada en los tres grupos de niños (6.518 a 8.907 mIU/ml para los anticuerpos antihepatitis A y 7.255 a 11.732 mIU/ml para los antihepatitis B).

El seguimiento de los sujetos vacunados reveló que 60 meses después de la vacunación más del 95% de los niños y adolescentes vacuna-

dos mantenían niveles protectores de antiHBs, alcanzando el 100% en los niveles de antiHAV.

Las estimaciones de Van Damme et al indican que la inmunidad frente a las dos enfermedades persistiría, como mínimo, 25 años. Además, hay consenso general en que no son necesarias dosis booster para mantenerla.

### **INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD DE LA FORMULACIÓN PARA ADULTOS EN LOS ADOLESCENTES**

Un estudio ha evaluado la inmunogenicidad y seguridad del Twinrix adultos en 160 adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 18 años a los que se administró dos lotes diferentes de esta vacuna a los 0, 6 y 12 meses. Todos los vacunados habían seroconvertido para ambos antígenos después de las tres dosis, excepto uno que permaneció antiHBs-.

### **INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD DE LA NUEVA FORMULACIÓN EN DOS DOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

La tercera vacuna antihepatitis A+B combinada, Ambirix, contiene el mismo contenido antigénico que la formulación para adultos, es decir, el doble de contenido antigénico que la formulación pediátrica de administración en tres dosis. Administrada en dos dosis separadas por un intervalo de 6 meses, esta vacuna ha demostrado ser tan inmunógena y segura como la formulación pediátrica anterior.

En un estudio abierto no comparativo efectuado por Van der Wielen et al el año 2.002 en niños de 1 a 11 años de edad, la vacuna mostró elevados niveles de inmunogenicidad: después de completar la pauta vacunal de 2 dosis, el 100% de los niños seroconvirtieron frente a la hepatitis A y el 99% frente a la hepatitis B, habiéndose alcanzado concentraciones geométricas medias de títulos de anticuerpos muy elevadas (11.543 mIU/ml para la hepatitis A y 8.056 para la B).

La inmunogenicidad y tolerabilidad de esta nueva vacuna combinada en los adolescentes ha sido evaluada en dos ensayos clínicos aleatorizados: Levie et al han comparado la inmunogenicidad y tolerabilidad de la vacuna de dos dosis con la de tres dosis y Burgess et al han comparado la inmunogenicidad y tolerabilidad de dos pautas diferentes de administración de la vacuna (0-6 meses y 0-12 meses).

El estudio de Levie et al se llevó a cabo en 300 adolescentes de 12 a 15 años de Bélgica y de la antigua Checoslovaquia. Se distribuyó aleatoriamente a los escolares en dos grupos, administrándose a uno la formulación pediátrica (0-1-6 meses) y al otro la nueva formulación (0-6 meses). Al séptimo mes, una vez completadas las 3 o 2 dosis vacunales, en el grupo de 2 dosis todos los niños seroconvirtieron frente a la hepatitis A y el 98% frente a la B. En el grupo de 3 dosis el 100% de los niños seroconvirtieron frente a ambos antígenos. Los títulos geométricos medios fueron similares en ambos grupos y excedieron de forma importante el dintel de seroprotección frente a ambas enfermedades.

El estudio de Burgess et al efectuado en adolescentes de 12 a 15 años demostró que la administración de la segunda dosis de vacuna en la nueva formulación de dos dosis a los 12 meses en vez de a los 6 meses no compromete la respuesta inmunitaria frente a ambos antígenos vacunales. Las tasas de seroconversión (anti-HVA) y de seroprotección (anti-HbsAg) fueron similares en ambas pautas vacunales, si bien los títulos geométricos medios fueron ligeramente más elevados en la pauta de 0-6 meses.

Por último, en el estudio de Levie et al citado anteriormente, se evaluó también la tolerabilidad de la nueva vacuna. La incidencia de fatiga y dolor local fue significativamente más elevada en la nueva formulación de dos dosis, pero dentro de los límites aceptables. El mayor grado de reactogenicidad puede estar relacionado con el mayor volumen del producto vacunal inyectado en la nueva formulación de 2 dosis.

Como conclusión, puede afirmarse que la nueva vacuna combinada antihepatitis A+B de aplicación en dos dosis para niños y adolescentes, presenta niveles de reactogenicidad e inmunogenicidad semejantes a los de la formulación pediátrica en tres dosis. Cuando esté disponible mejorará con toda seguridad el cumplimiento de las dosis vacunales en los adolescentes.

## Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Hepatitis A. Guidelines for use of Hepatitis A Vaccine and Immune Globulins. *Pediatrics* 1996; 98: 1207-15.

- Bonanni P. Universal hepatitis B immunization: infant, and infant plus adolescent immunization. *Vaccine* 1998; 16:S17-22.
- Bonanni P, Colombai R, Gasparini R, Lo Nostro A, Tiscione E, Tomei A et al. Impact of routine infant and adolescent hepatitis B vaccination in Tuscany, Central Italy. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18: 677-82.
- Bruguera M. ¿Cómo y a quién vacunar contra la hepatitis B en España? *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 546-8.
- Bruguera M, Buti M, Diago M, García Bengoechea M, Jara P, Pedreira JA et al. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Med Clin (Barc)* 1998, 111: 341-6.
- Burgess MA, Rodger AJ, Waite SA, Collard F. Comparative immunogenicity and safety of two dosing schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy adolescent volunteers: an open, randomised study. *Vaccine* 2001; 19: 4835-41.
- CDC Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 1996; 45 (RR15): 1-30.
- Díaz Mitoma, F, Law B, Parsons J. A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 109-14.
- Immunization Practices Advisory Committee. Protección against viral hepatitis. *MMWR* 1985; 34: 313-24, 329-35.
- Immunization Practices Advisory Committee. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR* 1991; 40 (N.RR-13): 1-35.
- Kane MA, Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B infection in the United States: recent trends and future strategies for control. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 3A): 11-3.
- Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
- Levie K, Beran J, Collard F, Nguyen C. Long term (24 months) follow-up of hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. *Vaccine* 2002; 19-20: 2579-84.

- Mast E, Mahoney F, Kane MA, Margolis HS. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: 2004; p. 299-338.
- Murdoch DL, Goa K, Figgitt DP. Combined hepatitis A and B vaccines: a review of their immunogenicity and tolerability. *Drugs* 2003; 63:625-49.
- Salleras L. Mass hepatitis vaccination of preadolescents with the combined hepatitis A+B vaccine: 2 or 3 doses. *Vacunas* 2004; 5:43-6.
- Salleras L. Vacunaciones del adolescente. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 931-46.
- Salleras L, Bruguera M, Taberner JL, Domínguez A, Batalla J, Buti M et al. Efectividad del programa masivo de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (Supl 1):79-82.
- Salleras L, Bruguera M, Vidal J et al. Prevalence of Hepatitis B markers in the populations of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:640-4.
- Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Cardeñosa N, Batalla J, Carmona G. Dramatic decline in acute hepatitis B infection and disease incidence rates among adolescents and young people after twelve years of a mass hepatitis B vaccination programme of preadolescents in the schools of Catalonia. *Vaccine* 2005 (in press).
- Salleras L, Bruguera M, Buti M, Domínguez A, Vidal J, Navas E et al. Hepatitis A vaccination policy in Catalonia (Spain). *Vacunas* 2000; 1: 30-5.
- Thoelen S, Van Damme P, Leentvaar-Kuypers A et al. The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. *Vaccine* 1999; 17: 1657-62.
- Thompson SC, Norris M. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A-hepatitis B vaccine in adolescents. *Int J Infect Dis* 1998; 2: 2193-6.
- Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 249-67.

- Van Damme P, Van der Wielen M. Combining hepatitis A and B vaccination in children and adolescents. *Vaccine* 2001; 19: 2407-12.
- Van Damme P, Leroux-Roels G, Law B, Diaz-Mitoma F, Desombere I, Collard F et al. Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J Med Virol* 2001; 65: 6-13.
- Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003; 362: 1605-71.
- Van der Wielen M, Van Damme P, Collard F. A two dose schedule for combined hepatitis A and B vaccination in children aged one to eleven years. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 848-53.
- Wagstaff AJ, Balfour JA. Combination of hepatitis A-hepatitis B vaccine. *Biodrugs* 1997; 8: 235-9.

## 8.d. Administración conjunta de vacunas

MARÍA GARCÉS SÁNCHEZ Y VALENTÍ PINEDA SOLAS

### Introducción

Desde el inicio de la vacunación infantil en nuestro país hasta la actualidad, el número de antígenos para los que existe protección ha ido creciendo gracias a la investigación y desarrollo de nuevas vacunas. El modo de administración de las vacunas incluidas en el calendario infantil continúa limitado al parenteral. Solamente una vacuna del calendario era de administración por vía oral, la vacuna antipoliomielítica de virus atenuados, y ésta, tras haberse declarado eliminada la enfermedad en Europa en el año 2002, ha sido sustituida por su forma inactivada, de administración parenteral.

Con el fin de simplificar la administración y evitar pinchazos al niño, desde finales de la década de los 40 se vienen desarrollando vacunas combinadas. Éstas incluyen en la mezcla obtenida en el proceso de fabricación dos o más antígenos, o dos o más serotipos/serogrupos del mismo antígeno, que se administran de esta forma al mismo tiempo y en el mismo lugar anatómico. La combinación de antígenos disminuye el número de inyecciones necesarias para completar la vacunación y la ansiedad en el niño y en sus padres o tutores, facilitando la adherencia al calendarios vacunales.

Muchas combinaciones son tan eficaces como la administración de cada antígeno por separado, y su eficacia, seguridad y eficiencia han quedado demostradas; pero la adición de nuevos antígenos puede plantear un problema por la posibilidad de una disminución de la inmunogenicidad de alguno de los componentes o por un incremento de la reactogenicidad. No sólo los antígenos pueden interactuar entre sí, si no que hay que tener en cuenta el resto de componentes de la vacuna, como son los adyuvantes, estabilizantes y conservantes. Un ejemplo es el caso sucedido con la vacuna de la polio inactivada (VPI), que al combinarse con el conservante timerosal de la vacuna DTPE perdía toda su potencia.

Por estos motivos, en las nuevas combinaciones de vacunas se aplica el mismo rigor y los mismos métodos que en el caso de una nueva vacuna. Se evalúa la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de cada uno de los componentes de la vacuna combinada comparándolos con los datos obtenidos, mediante ensayo clínico, tras la administración de los componentes en forma monovalente.

Gran cantidad de vacunas combinando 2, 3, 4, 5 ó 6 antígenos son utilizadas en la actualidad. Casi todas ellas contienen los antígenos tetánico, diftérico y pertusis como base de la combinación.

### **Vacunación simultánea: compatibilidad entre vacunas**

La vacunación simultánea se hace necesaria cuando hay que aplicar más de una vacuna en la misma visita por coincidir su edad de administración.

Para que ello sea posible es importante que una nueva vacuna añadida al calendario vacunal no tenga un efecto relevante sobre la seguridad y eficacia de las vacunas incluidas hasta ese momento, es decir debe demostrarse la compatibilidad de las distintas vacunas que van apareciendo en los calendarios vacunales .

A pesar de que no existe evidencia o de que no hayan pruebas de que la eficacia de una vacuna se altere por su administración simultánea con otra recomendada en la misma edad, algunos estudios han encontrado alteraciones de la respuesta inmune relacionadas con interferencias provocadas por la adición de efecto del contenido de carrier proteico de las vacunas conjugadas.

Así, las sucesivas modificaciones que se puedan requerir por la aparición de nuevos productos vacunales combinados hacen necesarios estudios de inmunogenicidad, seguridad y eficacia que avalen la compatibilidad de la administración simultánea de estas vacunas con el resto de las incluidas en el calendario oficial.

Actualmente, en la práctica la compatibilidad entre las vacunas combinadas que contienen DTPa-IPV-Hib con o sin Hepatitis B (penta o hexavalentes) y la vacuna antimeningocócica conjugada C o la antineumocócica conjugada heptavalente es lo que se debe estudiar ya que coinciden en el tiempo en los calendarios vacunales sistemáticos propuestos.



## Compatibilidad de las Vacunas. Generalidades

Las vacunas inactivadas pueden administrarse simultáneamente, aunque en sitios anatómicos distintos, el mismo día o sin respetar ningún tipo de intervalo con otras vacunas inactivadas o con vacunas de microorganismos vivos. Por lo contrario, distintas vacunas de microorganismos vivos deben administrarse de forma obligatoria el mismo día aunque en sitios anatómicos distintos o sino es posible deben administrarse separadas un mínimo de 28 días.

En cuanto al número de vacunas que se pueden administrar de forma simultánea, pueden ponerse hasta 2 inyecciones en cada muslo o brazo (deltoides) siempre que se utilicen jeringas distintas y se separen un mínimo de 2,5 cm.

La cantidad en ml a administrar de una misma vacuna debería ser de 0.5 ml, aunque puede aceptarse, en niños mayores, hasta 1ml.

## Compatibilidad de las Vacunas hexavalentes con otras vacunas

La inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad de las vacunas pentavalentes (DTPa-IPV con Hib o HepB) es similar a las nuevas vacunas hexavalentes (DTPa-IPV-Hib-HB) por lo que estas últimas son de elección para simplificar (menor número de inyecciones) y por lo tanto mejorar el cumplimiento del calendario vacunal actual.

Desde el año 2000 en algunos países europeos y desde el 2001 en España se encuentran comercializadas dos vacunas combinadas hexavalentes comercializadas por GSK (Infanrix Hexa) y Sanofi Pasteur MSD (Hexavac) que protegen contra 6 enfermedades. *Infanrix Hexa* contiene: toxoide diftérico, toxoide tetánico, tres antígenos de *Bordetella pertussis* purificados (toxoide, hemaglutinina filamentosa y pertactina), poliovirus tipo 1, 2 y 3 inactivados, 10 mcg de antígeno recombinante de superficie del virus de la hepatitis B y el polisacárido capsular purificado PRP de *Haemophilus influenzae* tipo b, unido mediante enlace covalente al toxoide tetánico. *Hexavac* contiene: toxoide diftérico, toxoide tetánico, dos antígenos de *Bordetella pertussis* purificados (toxoide y hemaglutinina filamentosa), poliovirus tipo 1, 2 y 3 inactivados, 5 mcg de antígeno recombinante de superficie del virus de la hepatitis B y el polisacárido capsular purificado PRP de *Haemophilus influenzae* tipo b, unido mediante enlace covalente al toxoide tetánico.

Vacuna	TP µg	HAF µg	PER µg	Toxoide Diftérico UI	Toxoide Tetánico UI	HBsAg Recomb. µg	PRP-Hib TxTet. µg	Polio I-II-III UAg
<b>Infanrix Hexa (GSK)</b>	25	25	8	≥ 30	≥ 40	10	10 20-40	40 8 32
<b>Hexava (Sanofi Pasteur MSD)</b>	25	25	-	≥ 20	≥ 40	5	12 24	40 8 32

Ambas vacunas han demostrado ser adecuadamente inmunógenas y eficaces en los ensayos clínicos previos a su comercialización y con una reactogenicidad muy bien tolerada. Infanrix Hexa produce unos niveles superiores de respuesta inmune frente a la Hepatitis B aunque parece no tener repercusión en su efectividad.

No está contemplada la intercambiabilidad de los preparados, por lo tanto se debe utilizar el mismo producto, al menos para completar la serie primaria (2, 4, 6 meses). Si la identidad del producto usado previamente es desconocida o si no existe disponibilidad del mismo, puede usarse de forma excepcional cualquiera de ellos, con el fin de no perder el estado de inmunización del paciente.

En cuanto a su compatibilidad con las vacunas antimeningocócicas C conjugadas (MCC) que existen en el mercado (Meningitec, Menjugate y NeisVac-C), existen trabajos con Infanrix Hexa y las tres vacunas MCC comercializadas que demuestran que su administración simultánea (coadministración) no altera la inmunogenicidad de ninguno de sus componentes ni aumenta su reactogenicidad. En cuanto a Hexavac, solo existe un estudio con vacunas MCC, realizado con NeisVac-C y que asimismo demuestra una buena inmunogenicidad y reactogenicidad cuando se administran de forma simultánea.

De todos estos trabajos realizados, destaca uno realizado en España y publicado recientemente (diciembre 2004) en *Pediatr Infect Dis J* que compara inmunogenicidad y reactogenicidad de Infanrix Hexa con Meningitec con excelentes resultados. En este estudio el análisis de

Estudio Compatibilidad	Primovacunación	País	Referencia
Infanrix Hexa + Meningitec	2,4,6 m.	España	ESPID 2003 Pediatr Infect D J 2004
Infanrix Hexa + Menjugate	2,3,4 m. y 12m. (booster)	Alemania	ESPID 2004
Infanrix Hexa + NeisVac-C	2,4,6 m.	España	ESPID 2005
Hexavac + NeisVac-C	2,3,4 m.	Alemania	ESPID 2004

inmunogenicidad incluyó 452 lactantes, 228 en el grupo de administración simultánea y 224 en el grupo de administración en visitas separadas. Se concluyó que la administración simultánea de la vacuna combinada DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix Hexa) y de la vacuna conjugada contra el meningococo C (Meningitec) durante la misma visita de vacunación fue segura e inmunógena.

En cuanto a su compatibilidad con la única vacuna antineumocócica conjugada heptavalente que existe en el mercado (Prevenar), existen trabajos con Infanrix Hexa y con Hexavac que demuestran que la administración simultánea (coadministración) de estas dos vacunas hexavalentes con Prevenar no altera la inmunogenicidad de ninguno de sus componentes aunque se ha observado que es más frecuente la fiebre por lo que se recomienda administrar antitérmicos tras la vacunación.

## Compatibilidad de las vacunas conjugadas frente a meningococo C con otras vacunas

Las tres especialidades farmacéuticas comercializadas en la actualidad son:

Nombre	Laboratorio	Composición	Presentación
Meningitec	Wyeth Farma	10 mcg oligosacárido Men. C 15 mcg de CRM197 Fosfato de Alumico y ClNa	Vial de 0,5 mL
Menjugate	Esteve	10 mcg oligosacárido Men. C 12,5-25 mcg de CRM197 Fosfato de Alumico y ClNa	Vial liofilizado y ampolla disolvente de 0,5 mL
NeisVac-C	Baxter	10 mcg oligosacárido Men. C 10-20 mcg de Toxoide Tetánico Hidróxico de Aluminio	Jeringa precargada con 0,5 mL

La compatibilidad de la administración simultánea con otras vacunas, según sus correspondientes fichas técnicas, es la siguiente:

- Menjugate, según su ficha técnica, revisada en Mayo de 2002, puede administrarse simultáneamente con DTPa, DT, dT, DTPe, Hib, VPI, VPO y triple vírica, sin alterar la respuesta inmunológica de estos antígenos. No se dispone de información sobre la administración conjunta de vacuna frente Hepatitis B y vacuna conjugada heptavalente frente neumococo. Trabajos recientes aún no publicados demuestran su compatibilidad con Infanrix Hexa.
- Meningitec, según su ficha técnica, revisada en Enero de 2002, puede administrarse simultáneamente con Hepatitis B, DTPa, DT, dT, DTPe, Hib, VPO y triple vírica, sin alterar la respuesta inmunológica de estos antígenos. Asimismo y recientemente ha sido autorizada en ficha técnica la coadministración con Prevenar. Un trabajo recientemente publicado demuestra su compatibilidad con Infanrix Hexa.
- NeisVac-C, según su ficha técnica revisada en Octubre de 2003, puede administrarse simultáneamente con DTPa, DT, DTPe, Hib, VPI y triple vírica, sin alterar la respuesta inmunológica de estos antígenos. Trabajos recientes demuestran su compatibilidad con Infanrix Hexa y Hexavac.

## **Compatibilidad de la vacuna conjugada antineumocócica con otras vacunas**

Actualmente existe comercializada en nuestro país una sola vacuna conjugada antineumocócica que recibe el nombre de Prevenar, de laboratorios Wyeth Farma. Esta vacuna contiene 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) de neumococo (heptavalente) y ha demostrado una adecuada inmunogenicidad y eficacia con la administración de 3 dosis consecutivas a los 2, 4, 6 meses y 1 dosis de refuerzo entre los 12 y los 18 meses.

La ficha técnica de septiembre de 2003 indica que se ha evaluado la respuesta inmune a su administración simultánea en diferentes lugares de inyección en 7 estudios clínicos controlados. Se puede administrar simultáneamente con DTPa, HbOC y PRP-T, VPO o VPI, vacuna frente Hepatitis B, triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) y vacuna frente a la varicela.

**Tabla 1. Vacunas combinadas hexavalentes comercializadas en España**

Nombre comercial (Laboratorio)	Composición	Presentación Administración
<p><b>Infanrix Hexa (GlaxoSmithKlein)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados: Tipo 1: 40 Unidades D antigénicas Tipo 2: 8 Unidades D antigénicas Tipo 3: 32 Unidades D antigénicas</li> <li>- Estreptomicina &lt; 1 µg</li> <li>- Neomicina &lt; 100 µg</li> <li>- Polimixina</li> <li>- Toxoide diftérico &gt; 30 UI</li> <li>- Toxoide tetánico &gt; 40 UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 µg</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 µg</li> <li>- Pertactina 8 µg</li> <li>- HbsAg<sup>3</sup> 10 µg</li> <li>- PRP-T 10µg</li> <li>- AlOH<sub>3</sub>, medio 1.99, 2-fenoxietanol, ClNa, lactosa</li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeringuilla precargada con la DTPa-VIP-HB</li> <li>- Hib liofilizado</li> <li>- 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> </ul>
<p><b>Hexavac (Sanofi Pasteur MSD)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliovirus inactivados 1, 2 y 3 como en Pentavac</li> <li>- Toxoide diftérico ≥ 20 UI</li> <li>- Toxoide tetánico &gt; 40 UI</li> <li>- Toxina pertúsica 25 µg</li> <li>- Hemaglutinina filamentosa 25 µg</li> <li>- HbsAg<sup>3</sup> 5 µg</li> <li>- PRP-T 12 µg</li> <li>- AlOH<sub>3</sub> 0,3 mg, trometamol, sacarosa, medio 1.99<sup>2</sup></li> <li>- Agua c.s.p. 0,5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solución líquida en jeringuilla precargada</li> <li>- 0,5 ml</li> <li>- Vía intramuscular</li> </ul>

<sup>1</sup> PRP-T: polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína de toxoide tetánico.

<sup>2</sup> Medio 199: mezcla de aminoácidos, sales minerales, vitaminas, y otras sustancias diluidas en agua para inyección.

<sup>3</sup> HbsAg: antígeno de superficie del virus hepatitis B.

Existen estudios que avalan la inmunogenicidad y seguridad de su administración simultánea con Infanrix Hexa y Hexavac, no habiéndose encontrado interferencias relevantes en la respuesta de anticuerpos frente a cada uno de los antígenos administrado de forma individual. Cabe destacar un aumento de la reactogenicidad general, con mayor por-

centaje de fiebre en el grupo vacunado de forma simultánea, para cualquiera de las dos vacunas hexavalentes comercializadas en la actualidad.

Respecto a su administración simultánea con las vacunas conjugadas frente a meningococo C, recientemente ha sido autorizada la coadministración con Meningitec.

## Conclusiones

En conclusión, deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones en relación a la administración simultánea de antígenos:

- La administración simultánea de otras vacunas no tiene, teóricamente, porqué alterar la respuesta inmunológica y la eficacia, aunque sí pueda aumentar la reactogenicidad. No obstante, el estudio de las interacciones contribuye a asegurar la inmunogenicidad y eficacia, confirmar su seguridad y evaluar los efectos adversos registrados.
- El progresivo aumento del número de antígenos que componen las vacunas combinadas requiere la realización de estudios que aseguren la eficacia, seguridad y efectividad de las nuevas combinaciones.
- La administración simultánea de los diferentes preparados debe ser evaluada cuidadosamente, siendo aconsejable diferir la administración de los productos de los que no se tienen datos a otro acto vacunal diferente, valorando individualmente cada caso y prevaleciendo siempre la máxima de evitar una oportunidad de vacunación perdida.

## Bibliografía

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 11month vaccination schedule. *Eur J Pediatr.* 2002;161(11):581-7.

Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun.* 1998; 66(5), 2093-98.

- Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice *Pediatr Infect Dis J* 2002 Mar;21(3):270.
- Dodd D. Benefits of combination vaccines: effective vaccination on a simplified schedule. *Am J Manag Care* 2003 Jan;9(1 Suppl):S6-12.
- 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 (DTPa-IPV-HBV-Hib) vaccines in children. 43rd ICAAC, Chicago 2003.
- Elliman D, Bedford H. Safety and efficacy of combination vaccines. Combinations reduce distress and are efficacious and safe. *BMJ* 2003; 326: 995-996.
- Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001 Nov;20(11 Suppl):S23-9.
- 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: 243-51.
- Olivier C, Liese JG, Stojanov S, Tetelboum R, Cottard M, Petersen G, Corsaro B et al. Immunogenicity and safety of the 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (7VPnC-Prevenar) Coadministrated with a Hexavalent DTaP-IPV-HBV/Hib Vaccine (Hexavac). Abstract G-838. En: 42<sup>nd</sup> ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002, San Diego, CA, pag. 243.
- Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CJ, Johnson CE, Steinhoff MC, Senders SD, Rothstein EP, Willems P, Howe BJ. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(9):854-9.
- Poellabauer EM, Himly C, Loew-Baselli A, Pavlova BG, Fritsch S, Maritsch F, Behre U et al. Group C Meningococcal TT conjugate Vaccine

(NEISVAC-C)- Absence of Immunological interference with Hepatitis B, IPV and Acellular Pertussis (AP). Abstract 278. En: 21<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Taormina, Sicily, April 9-11, 2003. pag 139.

Rennels M. Combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21:255-6

Sänger R, Meurice F, Shuerman L, German 086-study group,. Comparison of the immunogenicity of Difteria-Tetanus-Acellular pertussis-IPV-HBV/Hib with Difteria-Tetanus-Acellular pertussis-IPV-HBV- Hib given as a primary vaccination course at 2,4 and 6 months of age. Abstract 283. En: 21<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Taormina, Sicily, April 9-11, 2003. pag 142.

Sänger R., Dobbelaere K., Schuerman L. Immunogenicity and safety of DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar). Study DTPa-HBV-IPV-078- 3th World Congress of Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Santiago, Chile 2002;46.

Schmitt HJ, Petersen B, Corsaro B. Immunogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar) co-administered with a DTaP-IPV-HBV/Hib Vaccine (Infanrix hexa). Abstract G-836. En: 42<sup>nd</sup> ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002, San Diego, CA, pag. 242.

Schmitt HJ, Petersen B, Corsaro B. Immunogenicity and safety of a fourth (booster) dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar) co-administered with a DTaP-IPV-HBV/Hib Vaccine (Infanrix hexa). Abstract G-902. En: 43<sup>nd</sup> ICAAC, Chicago, 2003.

Tejedor JC, Omeñaca F, García-Sicilia J, Verdaguer J, Van Esso D, Esporrin V, Molina V et al. Immunogenicity and Reactogenicity of a Three-Dose Primary Vaccination Course With a Combined Difteria-Tetanus-Acellular Pertussis-Hepatitis B - Inactivated Polio - Haemophilus Influenzae Type b Vaccine Coadministered With a Meningococcal C Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1109-1115.

Tejedor JC, Moro M, Castro J, Ruiz-Contreras J, Gómez- Campderá JA, Navarro ML, et al. Co-administration of DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix



hexa) with two doses of a MenC-TT (NeisVac-C) conjugate vaccine in primary vaccination. Valencia, España, ESPID 2005.

Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, Curry ES, Howe BJ. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(10): 973-80.



## Capítulo 9

### VACUNACIÓN EN VIAJES INTERNACIONALES

#### 9.a. Vacunación pediátrica en los viajes internacionales

ROGELIO LÓPEZ-VÉLEZ

#### Introducción

Viajar con los niños a los trópicos puede resultar una experiencia inolvidable para toda la familia. Hoy día sólo el 4% de todos los viajeros internacionales son niños, pero pertenecen a un grupo especial de riesgo al que hay que presentar una exquisita atención.

La posibilidad de adquirir una enfermedad durante un viaje internacional varía enormemente dependiendo de las condiciones del viajero y del viaje. Se consideran factores de riesgo la inexperiencia viajera de los padres, la existencia de una enfermedad crónica de base, la inmunodepresión y la primera infancia; los viajes de mochila y aventura, sobre todo si se visitan zonas rurales y fuera de las rutas turísticas habituales; una duración del viaje superior a 4 semanas (especial mención a los hijos de cooperantes y expatriados); el viaje al África subsahariana (sobre todo a África occidental), y mas aún si coincide con la época de lluvias.

Especial atención merecen los niños hijos de inmigrantes nacidos en nuestro país y que viajan para visitar a sus familiares. Estos niños son

considerados hoy día como los viajeros de mayor riesgo, ya que durante el viaje se ven sometidos a unas condiciones de vida similar a la de los niños locales (a diferencia de los niños turistas) sin la inmunidad construida que ellos poseen a las enfermedades endémicas de la zona. Los niños adoptados y viajeros suelen estar mucho más protegidos que los hijos de inmigrantes.

El consejo individualizado es el que se realiza tras una cuidadosa valoración de los riesgos particulares a los que va estar sometido el viajero, teniendo en cuenta todos los factores que aconsejan o desaconsejan una vacunación o una profilaxis determinada. Sólo de esta forma se evita la administración indiscriminada de medicamentos (que no están carentes de efectos secundarios, que cuestan dinero y que suponen una incomodidad-estrés para el viajero) o la protección insuficiente (con la consiguiente morbi-mortalidad del individuo y el hipotético riesgo de diseminación de la enfermedad). El carácter epidémico y cambiante de las enfermedades importadas exige que el personal sanitario dedicado a este menester esté puntualmente informado. La OMS (*International Travel and Health*) y el CDC (*Health Information for International Travel*) editan anualmente un manual y lo actualizan con publicaciones periódicas y alertas epidemiológicas.

La fecha de inicio del viaje (al ser difícil de modificar) es un factor que condiciona los criterios de vacunación. Por ello, antes de iniciar el viaje es recomendable planificar todos los aspectos sanitarios del mismo con suficiente antelación (como mínimo un mes antes, preferiblemente dos) incluida la visita al médico.

Dentro de las estrategias de prevención de las enfermedades infecciosas durante un viaje internacional a los trópicos y subtrópicos las vacunas representan uno de los pilares fundamentales. El calendario vacunal del niño ha de adecuarse al viaje, para hacer frente a las posibles enfermedades infecciosas endémicas de la zona a visitar: esto hace que algunas dosis de vacunas se aceleren, que otras vacunas se adelanten y que reciba otras específicas que no se contemplan en el calendario habitual. Muy importante es la edad del niño viajero, ya que en los de menor edad la respuesta a algunas vacunas es menor y otras han de administrarse con precaución, sobre todo las de gérmenes vivos.

Los Centros de Vacunación Internacional, dependientes de los Servicios de Sanidad Exterior son los únicos autorizados por la OMS

para la certificación y administración de vacunas sujetas a Reglamentación Sanitaria Internacional. La fiebre amarilla, el cólera y la peste están sujetos a reglamentación internacional, pero sólo la fiebre amarilla está considerada como vacunación obligatoria. La OMS ha retirado la viruela como enfermedad sujeta a reglamentación internacional, ya que el último caso comunicado fue en Octubre de 1977. Desde 1988 la OMS ha retirado el requisito de vacunación del cólera.

Al regresar del viaje se debe tener en cuenta que algunas enfermedades tropicales pueden manifestarse varios meses después de la vuelta, por lo que si se necesita acudir al médico se le deberá informar de la realización del viaje para incluir en el diagnóstico diferencial procesos en los que, en condiciones normales, no se pensaría.

## Vacunas universales

El viaje se muestra como una oportunidad excelente para la puesta al día del calendario vacunal: difteria, enfermedad por *Haemophilus influenzae* b, enfermedad meningocócica C, enfermedad neumocócica, hepatitis B, parotiditis, poliomiелitis, rubéola, sarampión, tétanos, tos ferina y varicela. La epidemiología de algunas enfermedades en los lugares de destino puede exigir la modificación del calendario vacunal infantil. Hay que tener en cuenta que:

- las vacunas polisacarídicas (fiebre tifoidea oral y enfermedad meningocócica tetravalente) son poco inmunogénicas en los menores de 2 años, mientras que las conjugadas (*Haemophilus influenzae* b, enfermedad meningocócica C, enfermedad neumocócica) si lo son;
- los anticuerpos maternos interfieren con la producción de anticuerpos, sobre todo durante los 6 primeros meses de vida, lo que limita la edad mínima de vacunación (triple vírica, hepatitis A) y que los prematuros, siempre que pesen más de 2 Kg y tengan más de 2 meses de edad, responden de igual manera a las vacunas,
- las vacunas de microorganismos vivos (triple vírica, varicela, fiebre amarilla) se pueden administrar conjuntamente o de lo contrario se han de administrar con 4 semanas de intervalo y que se pueden administrar conjuntamente las vacunas orales (polio oral y fiebre tifoidea oral). La edad mínima de la 1ª dosis y el intervalo mínimo entre dosis se muestran en el capítulo 3.e. (figura 1).

## **DIFTERIA-TÉTANOS-TOS FERINA (DTPa)**

El tétanos es una enfermedad de distribución mundial pero excepcional en viajeros. La difteria es un importante problema sanitario en países no industrializados, además de en las repúblicas de la antigua Unión Soviética, donde se ha declarado un brote que ha afectado a más de medio millón de personas y que ha originado casos importados en diversos países europeos. De recomendación universal y el niño debe haber recibido al menos 3 dosis antes del viaje.

## **ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA**

Se aconseja la vacunación con la vacuna conjugada de 7-valente y el niño debe haber recibido al menos 3 dosis antes del viaje.

## **GRIPE**

Considerar la vacunación a los niños mayores de 6 meses. Los menores de 12 años deben recibir la vacuna de virus fraccionados mejor que la de virus enteros. Dos dosis separadas 4 semanas a los menores de 7 años y 1 sola dosis a los mayores de 7 años, posteriormente 1 dosis anual.

## **HEPATITIS B**

Universal, a niños y adolescentes. La pauta completa de vacunación consiste en la administración de 3 inyecciones intramusculares en deltoides, los meses 0,6,12. Eficacia >95% en niños y adolescentes. La protección comienza a partir de la 2ª dosis y, probablemente, se prolonga de por vida. Las pautas aceleradas de 3 dosis administradas los días 0,7,21 ó 0,14,28 confieren una eficacia del 96% al mes de la 3ª dosis, pero decae al 70% a los 3 meses, por lo que es necesaria una 4ª dosis de refuerzo a los 12 meses. Se comercializan en formulaciones pediátricas:

- Engerix B, laboratorios GSK, dosis de 10 µg en viales de 0,5 mL para niños y menores de 15 años, dosis 20 µg en viales de 1 mL para adolescentes y adultos
- HBVaxpro, laboratorios Sanofi Pasteur MSD, dosis de 5 µg en viales de 0,5 mL para niños y menores de 15 años, dosis 10 µg en viales de 1 mL para adolescentes y adultos. Existen vacunas combinadas de hepatitis A y B.

## POLIOMIELITIS

Eliminada del continente Americano, pero con brotes en África y Asia (Níger, Nigeria, Egipto, Pakistán, India). Debe emplearse la vacuna parenteral y el niño debe haber recibido al menos 3 dosis antes del viaje.

## SARAMPIÓN-PAROTIDITIS-RUBÉOLA (TRIPLE VÍRICA)

Los niños menores de 12 meses no están vacunados y son especialmente vulnerables durante el viaje. Los niños de 6-11 meses recibirán una primera dosis de la vacuna monovalente de sarampión o en su defecto de triple vírica y una segunda de triple vírica a los 16-18 meses; y los mayores de 12 meses no vacunados recibirán 2 dosis de la triple vírica separadas al menos 4 semanas.

## VARICELA

En los trópicos, a diferencia del sarampión, es una enfermedad más tardía, de niños mayores y adolescentes. Si se considera indicada la vacuna, recibirá 1 dosis si edad de 1-12 años y dos dosis, separadas 4-8 semanas, si mayor de 12 años.

## Vacunas del viajero

Las obligatorias son aquellas exigidas por las autoridades locales para la entrada en un determinado país, acorde a las reglamentaciones internacionales de visados: sólo existe obligación de vacunarse contra la fiebre amarilla y ocasionalmente contra la enfermedad meningocócica (peregrinos a Arabia Saudita). El resto se recomiendan dependiendo del riesgo de exposición y las zonas visitadas: cólera, encefalitis japonesa, encefalitis por picadura de garrapata, enfermedad meningocócica, fiebre tifoidea, hepatitis A, rabia y tuberculosis. En la tabla 1 se describen las principales vacunas que se recomiendan para un niño viajero.

## CÓLERA

### *Riesgo para los viajeros*

África, Asia y América del Sur y Central son las áreas de riesgo, pero lo cierto es que es una enfermedad extremadamente infrecuente en los

**Tabla 1. Vacunas del viajero recomendadas en los niños**

Vacuna	Indicaciones	Vacunas y pautas de vacunación
<b>Cólera</b>	En niños viajeros no ha sido probada y no se indica (excepcionalmente en mayores de 2 años)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BS-WC. Vibriones inactivados con buffer (bicarbonato sódico más solución amortiguadora del pH de ácido cítrico: 2 gr en niños y 4 gr en adultos). Se administran 2 dosis bebidas separadas 1 semana, una tercera dosis a los 6 meses, dosis de recuerdo a los 2 años.</li> <li>- CVD 103 HgR. Vibriones atenuados. Se administra una sola dosis bebida: 50 mL a niños de 2-5 años y 10mL a niños &gt;5 años, dosis de recuerdo cada 6 meses. Medicamentos extranjeros: Orochol (Berna)</li> </ul>
<b>Encefalitis japonesa</b>	Viajes >1mes a zonas rurales a ciertos países del Asia	Virus enteros inactivados. Se administran 3 inyecciones im (0,5 mL en niños < 3 años y 1 mL en niños mayores y adultos) los días 0,7,14-30. Pauta de urgencia, los días 0,7,14. Medicamentos extranjeros: JE-Vax (Sanofi Pasteur MSD).
<b>Encefalitis por garrapata</b>	Viajeros de larga estancia o a campistas durante la primavera y verano a zonas boscosas de Rusia y Europa centro-este	Virus inactivados. Administración intramuscular de 3 dosis, con un intervalo de 1-3 meses entre la 1ª y la 2ª (mínimo 15 días), y de 9-12 meses entre la 2ª y la 3ª. Dosis de recuerdo cada 3-5 años. Pauta acelerada, los días 0,7,21. Medicamentos extranjeros: FSME-inmun-inject (Baxter).
<b>Enfermedad meningocócica (vacuna polisacáridica)</b>	Viajeros al cinturón africano de la meningitis de diciembre a junio, Brasil, Arabia Saudita, Nepal, India y Mongolia.	Polisacáridos capsulares purificados de los serogrupos A-C-Y-W 135. Una dosis im, dosis de recuerdo a los 2-3 años de la vacunación en los niños vacunados antes de los 4 años y a los 3-5 años en niños mayores. Mencevax A-C (GSK), Antimeningocócica A-C (Sanofi Pasteur MSD); medicamentos extranjeros: Mencevax ACYW (GSK), Menomune ACYW (Sanofi Pasteur MSD).

Tabla 1. (cont.)

Vacuna	Indicaciones	Vacunas y pautas de vacunación
<b>Fiebre amarilla</b>	Obligatoria para entrar directamente en ciertos países endémicos de África y América del sur	Virus vivos atenuados. Una dosis im, dosis de recuerdo cada 10 años. Medicamentos extranjeros: Stamaril (Sanofi Pasteur MSD)
<b>Fiebre tifoidea</b>	Viajes >3 semanas en zonas de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral. gérmenes vivos atenuados. Se toma 1 cápsula una hora antes de la comida, en días alternos, hasta un total de 3 dosis, dosis de recuerdo cada 3-5 años. Vivotif (Berna).</li> <li>- Parenteral. polisacáridica. Dosis 1 inyección im en deltoides, dosis de recuerdo a los 2-3 años. Typhim Vi (Sanofi Pasteur MSD), Medicamentos extranjeros: Hepatyrix (GSK) fiebre tifoidea+hepatitis A</li> </ul>
<b>Hepatitis A</b>	Se recomienda a todo viajero, aunque no es una prioridad vacunar a los niños pueden propagar la enfermedad al regreso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Havrix (GSK). Para niños de 1-18 años se emplea la formulación pediátrica (720 UE) y para los mayores la de adultos (1440 UE). Una dosis im, repetir a los 6 meses</li> <li>- Vaqta (Sanofi Pasteur MSD). Para niños de 2-17 años se emplea la formulación pediátrica (25 ui) y para los mayores, la de adultos (50 ui).</li> <li>- Epaxal (Berna). Se administra la misma formulación desde los 2 años.</li> </ul>
<b>Rabia</b>	Viajeros de estancia prolongada en zonas endémicas. Los niños son un grupo de riesgo para las mordeduras de animales	Vacuna HDCV. Virus inactivados. Se administran 3 dosis im los días 0,7,21-28. La protección se prolonga durante 2-3 años. Las pautas post-exposición son variadas: una dosis los días 0,3,7,14,28. Se puede administrar simultáneamente con la inmunoglobulina antirrábica humana (vial de 2 mL con 300 UI): 20 UI/Kg tanto en niños como en adultos, la mitad infiltrada alrededor de la herida y el resto intramuscular. Vacuna antirrábica Merieux (Sanofi Pasteur MSD)
<b>Tuberculosis</b>	Lactantes y niños PPD negativos que se desplacen a residir en países de alta endemicia	BCG. Bacterias atenuadas. Una dosis subcutánea. Vacuna BCG (Pfizer)

im= intramuscular; sc= subcutánea; VPO= vacuna de la polio oral; VPI= vacuna de la polio inactivada.



viajeros, estimándose el riesgo inferior a 1/100.000 y asociado al consumo de comidas (mariscos crudos) y bebidas sin higiene, especialmente en puestos callejeros.

### ***Indicaciones de la vacuna***

Excepcionales, ya que el beneficio en los viajeros está muy cuestionado. En niños viajeros no ha sido probada y no se indica.

### ***Vacunas y pautas de vacunación***

- **Vacunas clásicas.** Vacuna parenteral de gérmenes muertos, que ha quedado obsoleta por su escasa eficacia y que ha sido desplazada por las nuevas vacunas orales.
- **rBS-WC.** Vacuna de vibriones inactivados: subunidad-B recombinante de la toxina colérica en combinación con vibrios coléricos *V.cholerae* O1 enteros inactivados por formol y calor. Preparada a partir de 4 cepas inactivadas de *V.cholerae* O1, contiene  $10^{11}$  microorganismos más 1mg de subunidad B purificada. Se presenta con buffer (bicarbonato sódico más solución amortiguadora del pH de ácido cítrico: 2 gr en niños y 4 gr en adultos). Eficacia del 80% durante los 6 primeros meses que decrece al 50% a los 3 años, pero la intensidad y duración de la eficacia es menor en niños de 2-5 años. La protección comienza a los 14 días y se prolonga al menos durante 1 año. Indicada excepcionalmente en niños mayores de 2 años pertenecientes a grupos de alto riesgo. No tiene contraindicaciones. Se administran 2 dosis bebidas separadas 1 semana, una tercera dosis a los 6 meses si se continúa en zona de riesgo y una dosis de recuerdo a los 2 años.
- **CVD 103 HgR.** Vacuna de vibriones atenuados: vibriones liofilizados de la cepa CVD103-HgR, procedentes de la cepa salvaje Inaba 569B, en la que se ha eliminado el gen que codifica la subunidad A de la enterotoxina colérica, manteniendo la subunidad B con capacidad de producir una respuesta inmunitaria. La formulación para viajeros contiene  $5 \times 10^8$  vibriones atenuados. Contiene lactosa, sacarosa, sorbitol, aspartam, bicarbonato sódico y ácido ascórbico. Para su administración se le añade un tampón y se disuelve en agua fría o tibia, nunca en leche, zumos de frutas o bebidas carbónicas. Eficacia del

60-100%. La protección comienza a los 8 días y se prolonga al menos durante 6 meses. Indicada excepcionalmente en niños mayores de 2 años pertenecientes a grupos de alto riesgo. Se administra una sola dosis bebida: 50 mL a niños de 2-5 años y 10mL a niños mayores de 5 años. No deben ingerirse alimentos sólidos una hora antes y después de la toma de la vacuna. Dosis de refuerzo cada 6 meses. Excepcionalmente se ha descrito anorexia, náuseas, epigastralgia y diarrea autolimitada en los vacunados. Contraindicada en personas inmunodeficientes. El inicio de la profilaxis antipalúdica con cloroquina o doxiciclina debe posponerse hasta 8 días después de la vacunación, pero la mefloquina y el proguanil pueden administrarse simultáneamente. Se comercializa (medicamentos extranjeros) como Orochol (laboratorios Berna) y se presenta en una bolsa doble con una dosis de tampón y de vacuna.

## ENCEFALITIS JAPONESA

### *Riesgo para los viajeros*

Casi todos los casos son inaparentes o subclínicos, pero ocasionalmente se manifiesta por un cuadro febril, cefalalgia, signos meníngeos, estupor y coma con secuelas permanentes y una tasa de letalidad elevada. Sólo se han descrito menos de una treintena de casos en viajeros desde 1981 y el riesgo global se ha estimado inferior a 0,1/100.000 turistas y que puede elevarse hasta 1/5.000 por mes en viajeros de riesgo.

### *Indicaciones de la vacuna*

A viajeros con estancias superiores a un mes, que visiten zonas rurales agrícolas, con alta exposición a picaduras de mosquitos y durante la época de los monzones a Bangladesh, China, Filipinas, India, Indonesia, Japón, Camboya, Corea, Laos, Malaisia, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Tailandia, Taiwán y Vietnam

### *Vacunas y pautas de vacunación*

De virus enteros inactivados obtenidos de cerebro de ratón (por lo que contiene xenoproteínas responsables de graves efectos secundarios). En estudio nuevas vacunas producidas en cultivos celulares y otras

vivas atenuadas. Eficacia del 88-100%. Se administran 3 inyecciones im (0,5 mL en niños <3 años y 1 mL en niños mayores y adultos) los días 0,7,14-30. Dosis de recuerdo cada 3 años. Hay una pauta de urgencia, los días 0,7,14, con una eficacia del 80%. La protección se inicia a los 10-14 días de la segunda dosis y dura unos 3-4 años. No recomendada a niños <1 año ni durante el primer trimestre de gestación. El 20% refieren efectos secundarios locales, el 5-10% reacciones sistémicas y el 0,1-0,2% reacciones inmunoalérgicas graves como asma o angioedema. Se comercializa (medicamentos extranjeros) como JE-Vax (laboratorios Sanofi Pasteur MSD) y se presenta en viales de 1 mL.

### **ENCEFALITIS POR PICADURA DE GARRAPATA (ENCEFALITIS PRIMAVERO-ESTIVAL O ENCEFALITIS CENTROEUROPEA)**

#### ***Riesgo para los viajeros***

Sólo en campistas o turistas durante los meses de abril a agosto a zonas rurales o forestales de Alemania, Austria, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Hungría, Polonia, República Checa y Suiza (incidencia de 1/77.500 por semana).

#### ***Indicaciones de la vacuna***

A viajeros de larga estancia o a campistas durante la primavera y verano a zonas boscosas de Rusia y Europa centro-este. Incluida en el calendario vacunal a los niños de zonas endémicas mayores de 7 años. Se puede administrar a las embarazadas.

#### ***Vacunas y pautas de vacunación***

Virus cultivados en células de embrión de pollo e inactivados. Cada dosis contiene 0,5 mL de vacuna. Administración intramuscular de 3 dosis, con un intervalo de 1-3 meses entre la 1ª y la 2ª (mínimo 15 días), y de 9-12 meses entre la 2ª y la 3ª. La dosis de recuerdo cada 3-5 años. La eficacia es del 98% y la protección comienza a los 15 días de la segunda dosis. Hay una pauta acelerada, los días 0,7,21. Los efectos secundarios mas graves son mielitis, meningitis y convulsiones, que se producen en 1-2 por millón de vacunados. La inmunoglobulina humana específica esta indicada si acontece una picadura de alto riesgo, pero no debe

administrarse a niños menores de 14 años. Se comercializa (medicamentos extranjeros) como FSME-inmun-inject (laboratorios Baxter) y se presenta en jeringa de 0,25 mL y 0,5mL

## ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

### *Riesgo para los viajeros*

Excepcional, con una incidencia de 0,1-0,3/100.000 y mes de estancia. El serogrupo A predomina en África Ecuatorial, Oriente Medio y Sureste Asiático). El B predomina en Europa, Norteamérica y Australia. El C prevalece en América del Sur, aunque ha experimentado un notable crecimiento en los últimos años en Europa, Canadá y USA. El serogrupo W135 se ha asociado recientemente a brotes en Arabia Saudita y África occidental.

### *Indicaciones de la vacuna*

Recomendada a viajeros al cinturón africano de la meningitis de diciembre a junio (Kenia, Uganda, República Centroafricana, Camerún, Nigeria, Costa de Marfil, Liberia, Sierra Leona, Gambia, Guinea, Togo, Benin, Senegal, Malí, Níger, Chad, Sudán y Etiopía esta franja se ha extendido hacia Kenya, Burundi y Tanzania), también a viajeros con destino a Brasil, Arabia Saudita (obligatoria a los peregrinos anuales para la "Umra"), Nepal, India y Mongolia.

### *Vacunas y pautas de vacunación*

- **Vacunas conjugadas.** Conjugación del oligosacárido de la cápsula de la *N.meningitidis* de serotipo C unido covalentemente a una proteína portadora (toxoides diftérico o toxoides tetánico detoxificados).
- **Vacunas polisacáridicas.** De polisacáridos capsulares purificados de los serogrupos A-C de *N. meningitidis* en estado liofilizado y polisacáridicas tetravalentes de polisacáridos capsulares purificados de los serogrupos A-C-YW 135. Pueden contener lactosa como excipiente y timerosal como conservante. Esta es la vacuna interesante en los viajeros de riesgo. Se administra por vía intramuscular profunda o subcutánea. Se aplica una sola dosis de 0,5 mL de vacuna liofilizada reconstituida por disolución en el disolvente antes de la inyec-

ción, que contiene 50 µg de cada uno de los polisacáridos específicos de los grupos A y C o de la tetravalente. Se puede administrar una dosis de recuerdo a los 2-3 años de la vacunación en los niños vacunados antes de los 4 años y a los 3-5 años en niños mayores. Eficacia del 90% que se inicia a los 15 días y dura 3-5 años. Poco inmunógena en niños pequeños, con una respuesta prácticamente nula en menores de 2 años y baja entre 2 y 4 años, en los que solo el 30-40% desarrollan anticuerpos protectores, aumentando este porcentaje con la edad hasta el 90% en adultos jóvenes. Así mismo el declive de protección es más precoz cuanto menor es la edad, con una duración máxima de 3-5 años en niños mayores y adultos. Los polisacáridos de los meningococos A, Y y W135 parecen ser más inmunógenos que el del C. Efectos secundarios infrecuentes, habiéndose comunicado reacciones locales leves y transitorias, como dolor, eritema e induración a las 24-48 horas de la administración en el 2,5% de los casos. Reacciones sistémicas moderadas, como escalofríos e irritabilidad, se producen en el 10-30% de los vacunados, con aparición de fiebre sólo en el 1-2% de las inmunizaciones. Es excepcional la aparición de reacciones anafilácticas. Las polisacáridicas A-C se comercializan como Mencevax A-C (laboratorios GSK) en vial + ampolla de 0,5 mL y como Antimeningocócica A-C (laboratorios Sanofi Pasteur MSD) en vial + jeringa precargada de 0,5 mL; las polisacáridicas A-C-YW se comercializan como Mencevax ACYW (laboratorios GSK) en liofilizado + jeringa precargada de 0,5 mL (medicamentos extranjeros) y como Menomune ACYW (laboratorios Sanofi Pasteur MSD) en liofilizado + jeringa precargada con 0,5 mL de disolvente (medicamentos extranjeros).

## **FIEBRE AMARILLA**

### ***Riesgo para los viajeros***

En los últimos 25 años solo se han descrito menos de una decena de casos en viajeros. La tasa de letalidad puede superar el 50%. La zona afectada por la enfermedad comprende el África Tropical (entre los 15° de latitud Norte y 10° de latitud Sur) y América del Sur (entre los 10° de latitud Norte y 20° de latitud Sur). Recientemente se han producido epidemias urbanas en África (Senegal y Nigeria) y más recientemente en

América del sur (Brasil, Bolivia y Perú) con extensión a Guyana Francesa. No hay fiebre amarilla en Asia.

### ***Indicaciones de la vacuna***

Obligatoria para entrar directamente en ciertos países endémicos (Benin, Burkina-Faso, Camerún, Congo, Costa de Marfil, Gabón, Ghana, Guyana Francesa, Liberia, Malí, Mauritania, Níger, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Ruanda, Santo Tomé-Príncipe y Togo) y en ocasiones en países no endémicos si se procede de áreas infectadas (Ej.: viajeros procedentes del continente africano, en tránsito en India o Pakistán). Contraindicada en niños menores de 9 meses. A los niños sin pasaporte se extiende un certificado individual y firmado por sus tutores.

### ***Vacunas y pautas de vacunación***

Se compone de un liofilizado de un virus vivo atenuado, cepa 17D cultivado en embrión de pollo y diluyente (con restos de albúmina y antibióticos). Cada dosis contiene 0,5 mL de vacuna. Eficacia >90%, que comienza a los 10 días de la primovacuna y desde el día siguiente de la revacunación, y se prolonga durante muchos años, aunque la caducidad legal es de 10 años. Se administra una sola dosis subcutánea de 0,5 mL. No se debe vacunar a niños menores de 9 meses, a embarazadas (si el riesgo es extremo pueden ser vacunadas), a alérgicos a la ovoalbúmina o a los aminoglucósidos ni a inmunodeprimidos (pacientes con sida y con  $CD4 < 200/mm^3$ ). En tales casos ha de hacerse una carta eximente de vacunación en inglés y francés (este certificado de contraindicación no es una garantía absoluta de tránsito y puede no ser aceptado en algunos países). Los anticuerpos específicos IgG anti-fiebre amarilla presentes en gestantes previamente vacunadas pueden ser transferidos por vía transplacentaria de la madre a su hijo, protegiéndole durante los 6-9 primeros meses de vida. El 2-5% de los vacunados desarrollan cefalea leve, mialgia, febrícula y otros síntomas menores entre los 5-12 días siguientes a la vacunación. Los efectos secundarios graves aumentan con la edad e inmunodepresión, calculándose que las reacciones neurológicas graves se producen en 1,3/1.000.000 de los vacunados. Se comercializa (medicamentos extranjeros) como Stamaril (laboratorios Sanofi Pasteur MSD) y se presenta como 1 ampolla de vacuna liofilizada + 1 jeringuilla

lista con 0,5 mL de diluyente. Sólo puede administrarse por los Servicios de Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo en los Centros de Vacunación Internacional autorizados.

## **FIEBRE TIFOIDEA**

### ***Riesgo para los viajeros***

Endémica en la mayoría de los países menos adelantados, pero el riesgo depende de la zona visitada (mayor en el subcontinente Indio) y tipo de viaje, pudiendo alcanzar una incidencia de 4-10/100.000 y semana de estancia.

### ***Indicaciones de la vacuna***

En viajeros con estancias superiores a tres semanas en zonas de alto riesgo.

### ***Vacunas y pautas de vacunación***

- **Vacunas clásicas.** La vacuna de células enteras inactivadas (Ty2) ha quedado obsoleta.
- **Oral.** De gérmenes vivos atenuados (cepa mutante Ty21a de *Salmonella typhi*), se presenta en cápsulas con cubierta entérica y recientemente se ha formulado en suspensión líquida para favorecer la administración a los niños (2-6 años), puede contener sacarosa, lactosa y ácido ascórbico entre otros excipientes. Se toma 1 cápsula una hora antes de la comida, en días alternos, hasta un total de 3 dosis. Han de tomarse con líquidos fríos una hora antes de las comidas. Eficacia del 50-75%, la protección se inicia a las 2 semanas de la última dosis y se prolonga durante 3-5 años. No debe administrarse junto con la vacuna oral de la polio, ni con profilaxis antipalúdica (mefloquina, doxiciclina). Puede producir efectos secundarios leves, como dolorimiento abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, cefalea y exantema. No se recomienda en menores de 6 años y está contraindicada en niños menores de 2 años, en inmunodeprimidos y en embarazadas. Se comercializa como Vivotif (laboratorios Berna) y se presenta en envase con 3 cápsulas liofilizadas.
- **Parenteral.** Polisacárido Vi purificado de *Salmonella typhi*, contie-

ne fenol y solución tampón isotónica. La dosis es de 1 inyección im en deltoides, de 0,5 mL. Eficacia similar a la oral, la protección se inicia a las 2 semanas y dura 2-3 años. Pueden producir fiebre (1-5%), cefalea (1,5-3%), eritema local e induración (7%) y dolor en la zona de inyección (17%). Se comercializa como Typhim Vi (laboratorios Sanofi Pasteur MSD) y se presenta en envase con jeringa precargada de 0,5 mL. En Inglaterra se dispone de Hepatyrix (GlaxoSmithKline), vacuna parenteral contra la fiebre tifoidea y la hepatitis A y en Canadá se halla registrada desde 1997 una nueva vacuna líquida oral contra la fiebre tifoidea y el cólera.

## HEPATITIS A

### *Riesgo para los viajeros*

El riesgo en los viajeros no inmunes es tan alto como de 3 por 1000 por mes de estancia y que se eleve hasta 20 por mil y mes si las condiciones higiénicas son desfavorables.

### *Indicaciones de la vacuna*

En nuestro país no se realiza vacunación sistemática de la población infantil. Se recomienda a todo viajero de menos de 33-35 años, o no inmune de cualquier edad, que se desplace a zonas de alto riesgo, como Asia (principalmente subcontinente indio), África, América Central y del Sur y Oriente Medio, sobre todo, si no es un viaje de lujo y la estancia va a ser prolongada. No es una prioridad vacunar a los niños, pues en los menores de 10 años la enfermedad cursa de forma leve o asintomática, pero pueden propagar la enfermedad en la escuela o guardería al regreso.

### *Vacunas y pautas de vacunación*

- **HAVRIX.** Compuesta por VHA de la cepa HM-175 (cultivada en células diploides humanas MRC-5) inactivados con formaldehído y adsorbidos con hidróxido de aluminio para mejorar la inmunogenicidad. Puede contener residuos de neomicina. La formulación pediátrica contiene 720 UE (Unidades Elisa) y la de adultos 1.440 UE. Tras la administración de la primera dosis, el 95% de los niños vacunados presenta anticuerpos protectores a las 2-4 semanas y con la segunda



dosis el porcentaje de seroprotección aumenta al 99% de los vacunados. La administración de una dosis proporciona niveles de protección a partir de los 14 días. El programa completo de vacunación (ciclo de primovacunación más dosis de recuerdo al cabo de 6-12 meses) aumenta la duración de la protección hasta al menos 15-20 años. Se inyecta en región deltoidea y en la cara anterolateral del muslo en niños muy pequeños. Para niños de 1-18 años se emplea la formulación pediátrica (720 UE) y para los mayores la de adultos (1440 UE). Bien tolerada, produciendo sólo de forma ocasional efectos locales (dolor, enrojecimiento y tumefacción) y generales (fiebre, mialgias, cefalea, anorexia, náuseas, etc). Se comercializa como Havrix (laboratorios GSK) y se presenta en jeringa precargada con 720 UE o con 1.440 UE.

- **VAQTA.** Compuesta por VHA de la cepa CR 326 F (cultivada en células diploides humanas MRC-5) inactivados con formaldehído y adsorbidos con hidróxido de aluminio para mejorar la inmunogenicidad. Contiene formaldehído y neomicina. La formulación pediátrica contiene 25 ui del antígeno del VHA y la de adultos 50 ui. Eficacia, administración y efectos secundarios igual que la anterior. Para niños de 2-17 años se emplea la formulación pediátrica (25 ui) y para los mayores, la de adultos (50 ui). Se comercializa como Vaqta (laboratorios Sanofi Pasteur MSD) y se presenta en jeringa precargada con 25 U (vial de 0,5 mL) o con 50 U (vial de 1 mL).
- **EPAXAL.** Vacuna virosomal. Está compuesta por virus de la influenza A en cuya superficie se incorporan viriones de la hepatitis A, previamente cultivados en células diploides humanas e inactivados con formaldehído. Cada dosis contiene al menos 500 unidades RIA del antígeno del VHA. Contiene timerosal y cloruro sódico. Tras la administración de una dosis de vacuna se detectan anticuerpos protectores en el 90% y 100% de los vacunados, a las 2 y 4 semanas de la administración, respectivamente. La administración de una dosis de recuerdo tras 12 meses, confiere protección al menos durante 10 años. Eficacia y efectos secundarios similares a anteriores. Se administra la misma formulación desde los 2 años. Se comercializa como Epaxal (laboratorios Berna) y se presenta en jeringa precargada con 500 u RIA (vial de 0,5 mL).

Las vacunas han desplazado a la inmunoglobulina humana (IG) en la profilaxis de la hepatitis A, pero en viajeros y sobre todo en niños

menores de 1-2 años cuya salida es inminente y necesitan una protección inmediata se puede administrar intramuscularmente (0,02 mL/ kg).

## RABIA

### *Riesgo para los viajeros*

Es un grave problema de salud pública en muchos países de baja renta, como en Tailandia donde el 0,7% de los perros callejeros están infectados por el virus de la rabia. Recibir una mordedura o lamido de algún animal durante un viaje no es infrecuente (2%), por lo que no es de extrañar que se registren casos de rabia importada. Es una enfermedad prácticamente mortal, y su prevención se basa en la vacunación.

### *Indicaciones de la vacuna*

La inmunización pre-exposición esta indicada en viajeros de estancia prolongada en zonas endémicas. Los niños son un grupo de riesgo para las mordeduras de animales.

### *Vacunas y pautas de vacunación*

- **Vacuna HDCV (Human Diploide Cell Vaccine)**, suspensión concentrada, estabilizada y liofilizada, de virus rábico cultivados en células diploides humanas e inactivada con beta-propiolactona. La potencia de la vacuna reconstituida no debe ser inferior a 2,5 UI por mL. Contiene neomicina y trazas de albúmina de suero bovino. En seco tiene color blanco crema y al reconstituirse toma color rosado. Debe inyectarse inmediatamente después de la reconstitución (antes de 1 hora) por vía intramuscular. Se admite que 1 mL administrado intramuscularmente en el deltoides equivale a 0,1 mL intradérmico, con lo que se abarata la vacunación. Se administran 3 dosis los días 0,7,21-28. Eficacia del 100%. La protección se inicia a los 30 días y se prolonga durante 2-3 años (se recomienda una dosis de recuerdo si títulos de anticuerpos <0,5 UI/mL). Las pautas post-exposición son variadas (dosis de 1 mL/im ó 0,1 mL/id): pauta Essen, 1 dosis los días 0,3,7,14,28; pauta Zagreb, 2 dosis el día 0 y 1 dosis los días 7,21; pauta Cruz Roja Tailandesa, 2 dosis los días 0,3,7 y 1 dosis los días 38,90 y la pauta Oxford, 8 dosis el día 0, 4 dosis el día 4 y 1 dosis los

días 28,90. Se puede administrar simultáneamente con la inmunoglobulina antirrábica humana (vial de 2 mL con 300 UI): 20 UI/Kg tanto en niños como en adultos, la mitad infiltrada alrededor de la herida y el resto intramuscular, y si se hubiera administrado la primera dosis de vacuna se puede dar la gammaglobulina en cualquier momento dentro de los primeros 7 días desde la dosis inicial de vacuna. A los correctamente vacunados pre-exposición que han sufrido una exposición de alto riesgo se recomienda revacunar los días 0,3. Pueden aparecer ligeras reacciones locales (30-75%) a las 24-48 horas de la administración, en forma de dolor, eritema, hinchazón o prurito. Se han descrito reacciones sistémicas (20%), como cefaleas, mialgias, vértigo o náuseas. Rara vez Síndrome de Guillain Barré, sin secuelas. Las reacciones anafilácticas son excepcionales, siendo más frecuentes al recibir dosis de recuerdo y a los 2-21 días tras la vacunación. Se han descrito reacciones similares a la enfermedad del suero a los 2-21 días de la vacunación (menos del 5% de los vacunados); estas reacciones pueden deberse a restos de albúmina en los lotes vacunales. El embarazo y lactancia no constituyen contraindicación para la profilaxis postexposición si está indicada. No contraindicada en la infancia (las dosis en niños son iguales que en adultos). La producción de anticuerpos se ve disminuida con la toma simultánea de cloroquina. se comercializan como Vacuna antirrábica Merieux (laboratorios Sanofis Pasteur MSD) en 1 vial monodosis.

- **Otras vacunas:** Vacuna RVA (Rabies Vaccine Adsorbed) en células diploides de pulmón de mono Rhesus y adsorbida en fosfato de aluminio; Vacuna PCEV (Purified Chick Embryo Vaccine); Vacuna PDEV (Purified Duck Embryo Vaccine) y Vacuna PVRV (Purified Vero cell Rabies Vaccine). Todas son tan eficaces como la HDCV y las adsorvidas no causan reacciones de hipersensibilidad con las dosis de recuerdo.

## TUBERCULOSIS

La BCG proporciona una protección global del 50% frente a la enfermedad tuberculosa y en especial previene frente a la meningitis tuberculosa durante la edad infantil. La mayoría de las evidencias sugieren que la eficacia persiste tras 10 años de la vacunación.- Lactantes y niños PPD negativos que se desplacen a residir en países de alta ende-

mia. La tuberculosis humana es una infección con una amplia distribución mundial. Adultos y niños mayores de 1 año: 1 dosis de 0,1 mL. Niños menores de 1 año: 1 dosis de 0,05 mL. Se debe administrar estrictamente por vía intradérmica. Las zonas frecuentemente utilizadas son la cara externa del brazo, a nivel de la inserción distal del deltoides, o la cara externa del muslo a nivel del trocánter mayor. Si la técnica de vacunación se aplica correctamente, con una vacuna conservada en buenas condiciones, los test tuberculínicos tres meses después del BCG deben ser positivos en el 95% de los casos.

## Bibliografía

- Anónimo. Advice for travellers. *The Medical Letter* 2002;44:33-38.
- Balkhy HH. Travelling with children. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:193-199.
- Kirkpatrick BD, Alston K. Current immunizations for travel. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:396-394.
- Mackell SM. Vaccinations fro the pediatric traveller. *Clin Infect Di.* 2003;37:1508-1516.
- Picazo JJ Ed. Guía práctica de vacunaciones. <http://www.vacunas.net>
- Spira AM. Preparing the traveller. *Lancet* 2003;361:1368-1381.
- Stauffer WM, Kamat D. Traveling with infants and children. Part 2: Immunizations. *J Travel med* 2002;9:82-90.

## 9.b. Prevención de la malaria en los viajes internacionales

ROGELIO LÓPEZ-VÉLEZ

### Introducción

En los trópicos se producen unos 300-500 millones de casos y un millón y medio de muertes cada año por malaria (en África subsahariana ocurren la mitad de los casos y el 90% de los fallecimientos). Los niños que nacen y viven en zonas endémicas son sometidos a inoculaciones constantes desde su nacimiento, no consiguiendo un estado de semi-inmunidad hasta la edad de 5 años. Los niños viajeros, y especialmente los hijos de inmigrantes que visitan sus países, están en situación de alto riesgo, sujetos a complicaciones a cualquier edad.

Cada año se importan más de 10.000 casos de malaria al mundo occidental y los casos en niños representan el 10-20% de ellos, sobre todo en niños inmigrantes y adoptados, mucho más que en niños viajeros. En España se declaran más de 400 casos importados cada año, tanto en viajeros como en inmigrantes, el 85% adquiridos en África subsahariana. En la Comunidad de Madrid se notificaron 121 casos en 1998, siendo el 15,7% en niños de 1 a 10 años de edad. En un estudio realizado en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal de Madrid se encontró que la tasa de malaria en niños inmigrantes era del 32,7%, cifra mucho mayor que la tasa en adultos, de 11,9%; y de los 49 niños con malaria, 44 niños eran inmigrantes o adoptados y 5 viajeros (4 de ellos eran hijos de inmigrantes nacidos en España), ninguno había realizado profilaxis antipalúdica y exceptuando 1 caso de *P.vivax* procedente de América Latina, todos los casos procedían de África (71,4% *P.falciparum*, y 10,2% de parasitaciones mixtas).

Ante un niño inmigrante febril que proceda de una zona endémica, sobre todo si ha llegado recientemente (menos de 6 meses) o que haya realizado un viaje reciente, se debe sospechar la enfermedad, y más aún si se acompaña de otras alteraciones como trombopenia, anemia o esplenomegalia. Los síntomas se presentan a las 2 semanas en los infectados por *P.falciparum*, a los 4-5 meses en los infectados por *P.ovale* y

a los 8 meses en los infectados por *P. vivax*. Aunque rara, también se debe considerar la posibilidad de malaria congénita en niños menores de 6 semanas incluso si sus madres se encuentren asintomáticas. Aunque la fiebre es el signo cardinal, los niños presentan síntomas iniciales engañosos, como vómitos, diarrea, tos o sobreinfecciones respiratorias.

En los niños la progresión hacia la complicación es rápida, incluso con parasitemias bajas, siendo la malaria cerebral, anemia severa, distress respiratorio e hipoglucemia las complicaciones más frecuentes. Se ha calculado que los niños menores de 5 años de África subsahariana tienen las siguientes tasas de letalidad asociadas a malaria complicada: 13% si anemia grave, 18% si hipoglucemia, distress respiratorio u otras complicaciones, 19% si malaria cerebral y 38% si parto complicado.

Las embarazadas también sufren más complicaciones en caso de enfermedad (tanto la madre como el feto): la tasa de mortalidad materna es 2-10 veces superior, complicándose más frecuentemente de hipoglucemia y edema agudo de pulmón durante el tratamiento de malaria grave. Además, los parásitos se quedan pegados a la placenta, manifestando una baja parasitemia engañosa. Hasta en el 60% de los casos hay repercusiones fetales, con mayor riesgo de muerte neonatal, parto prematuro y aborto. Incluso *P. vivax* induce partos prematuros, niños de bajo peso, anemia materna y malaria congénita.

## Riesgo de adquisición durante un viaje

Va a depender fundamentalmente de cuatro factores:

### 1. ZONA GEOGRÁFICA VISITADA

El mayor riesgo corresponde a África del Oeste y África del Este, seguido de Papua Nueva Guinea, islas Salomón y África del sur, el riesgo es intermedio en el subcontinente Indio y, el riesgo es bajo en las áreas turísticas de América latina y del sudeste de Asia. No obstante, en áreas concretas de Brasil, India y Tailandia el riesgo es considerable.

### 2. ESPECIE PARASITARIA PREDOMINANTE

La distribución global de *P. falciparum* no sobrepasa el paralelo 31° latitud norte, mientras que *P. vivax* llega hasta el 37°, llegando ambos

hasta el paralelo 31° latitud sur. *P. falciparum* se distribuye por todas las zonas palúdicas y predomina en África subsahariana (donde ocurren el 83% de todas las infecciones de malaria falcípara), es la más virulenta y la más resistente a los antipalúdicos, y la casi totalidad de las muertes son producidas por *P. falciparum* y adquiridas en África subsahariana; *P. malariae* tiene un área de distribución similar a la de *P. falciparum* pero es muchísimo menos frecuente; *P. vivax* predomina en América Central y del Sur y en el Subcontinente Indio; y *P. ovale* es el sustituto del *P. vivax* en África y es muy raro fuera de ella. En la tabla 1 se muestra la distribución por continentes de las distintas especies de *Plasmodium*.

**Tabla 1. Distribución por continentes de las distintas especies de Plasmodium**

	<b>P. falciparum</b>	<b>P. malariae</b>	<b>P. vivax</b>	<b>P. ovale</b>
<b>África</b>	- Predominante en sub-Sahara - Ausente en norte	- Presente en sub-Sahara - Ausente en el norte	- Raramente	- Presente en sub-Sahara - Ausente en el norte
<b>Asia</b>	- Predominante en el sureste - Presente en India	- Raramente	- Predominante en India - Presente en sureste	- Raramente
<b>América</b>	- Presente - Predominante en Haití y República Dominicana	- Raramente	- Predominante	- Raramente
<b>Oceanía</b>	- Predominante	- Raramente	- Presente	- Raramente

### 3. FRECUENCIA DE RESISTENCIA A LOS ANTIPALÚDICOS

La resistencia de *P. falciparum* a cloroquina apareció a mediados de los años 50 en el Sureste de Asia y en América del Sur, extendiéndose progresivamente al resto de las zonas palúdicas y por el continente Africano durante los años 80. La resistencia a pirimetamina-sulfadoxina y mefloquina era bien evidente en las zonas fronterizas de Tailandia con Camboya y con Myanmar a finales de los 80, considerándose a esas áreas como de multiresistencia. *P. vivax* inició el camino de la resistencia a cloroquina en 1989, concentrándose hoy día en Papua Nueva Guinea e

Irian Jaya (Indonesia), con focos esporádicos en Asia y América del Sur. Hoy día es posible encontrar una inadecuada respuesta terapéutica a cualquier fármaco en prácticamente cualquier zona palúdica del mundo. En la tabla 2 se muestra la distribución geográfica de las resistencias a los antipalúdicos.

**Tabla 2. Distribución geográfica de las resistencias a los antipalúdicos**

Fármaco	Áreas
<i>P.falciparum</i>	
Resistencia a cloroquina	En todas las zonas palúdicas excepto en América Central al norte del canal de Panamá, Haití y República Dominicana (no hay malaria en el resto del Caribe)
Multirresistencia emergente	Focos en África, muchas zonas de la cuenca amazónica en América del Sur, Asia del Sur hacia el Este, mas allá de Irán y en Oceanía occidental
Multirresistencia establecida	Sureste de Asia, sobre todo en fronteras Tailandia-Camboya-Myanmar (Birmania) y en focos de la cuenca amazónica en América del sur
<i>P.vivax</i>	
Resistencia a cloroquina	Diseminada en Papúa Nueva Guinea e Irian Jaya (Indonesia), casos aislados en Brasil, Guatemala, Guyana, India y Myanmar.
Resistencia a primaquina	Diseminada en el sureste de Asia, Asia sur occidental y Pacífico, focal en África (Somalia) y América central (Guatemala)
<i>P.ovale</i>	
No se ha detectado resistencia a ningún fármaco	Ninguna
<i>P.malariae</i>	
Resistencia a cloroquina	Sumatra (Indonesia)

#### 4. REALIZACIÓN DE LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Ya en zona de riesgo, la elección y seguimiento de la profilaxis antipalúdica es el factor más importante. De hecho, el 65-80% de todas las



malarias importadas por turistas europeos (al margen de que tomen o no la medicación ideal) se producen en aquellos que no realizan quimioprofilaxis o la toman irregularmente.

## Estrategias de prevención

Es aconsejable evitar que los niños de corta edad (lactantes) viajen a zonas con transmisión de malaria, especialmente a zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina. En caso de viajar, deben extremarse el uso de las medidas barrera tales como los repelentes de insectos y las mosquiteras impregnadas con insecticidas. La profilaxis antipalúdica es esencial y debe seguirse estrictamente, con una dosificación adecuada que a veces resulta difícil puesto que la mayoría de los fármacos para la profilaxis antipalúdica no se comercializan en formulaciones pediátricas. Cloroquina y mefloquina tienen un sabor amargo intenso que pueden dificultar su ingestión, siendo aconsejable mezclarlos con bebidas dulces para favorecer la toma. Los antimaláricos se excretan en cantidades mínimas en la leche materna y no tienen efecto protector sobre el lactante.

A la espera de una vacuna segura y eficaz que proteja a los viajeros, la estrategia de prevención descansa en 4 pilares fundamentales:

### 1. INFORMACIÓN

El médico debe proporcionar a los padres información de esta enfermedad, de los riesgos particulares de adquisición durante el viaje (ser consciente del riesgo), del período de incubación, de cómo se manifiesta y lo importante que es un diagnóstico y tratamiento a tiempo que evite la aparición de las complicaciones.

### 2. MEDIDAS BARRERA

Muchos artrópodos tienen la capacidad de transmitir agentes patógenos (parásitos, bacterias y virus) de un hospedador a otro y la picadura de algunos puede inducir reacciones alérgicas, tóxicas o venenosas o resultar ser la puerta de entrada para otros patógenos (forúnculos, abscesos, celulitis). Estas medidas limitan las picaduras de casi todos los artrópodos vectores, por lo que si son empleadas correctamente protegerán al viajero no sólo de la malaria.

*Anopheles pica* sobre todo al anochecer, por lo que se intentará evitar la exposición pasada la medianoche. Se recomienda (entre el anochecer y el amanecer) vestir camisas de manga larga y pantalones largos para reducir las áreas de piel expuestas.

Las casa protegidas con mallas en ventanas y puertas, pero sobre todo las habitaciones con aire acondicionado representa una de las medidas más eficaces.

Las telas mosquiteras han de tener un poro de 1,2-1,5 mm (uno inferior impide la ventilación y otro superior deja pasar al mosquito). Para evitar el contacto con la piel parecen mejores las de forma rectangular que las cónicas (aunque éstas sean mas fáciles de instalar, pues necesitan tan solo 1 punto de anclaje). Se han de remeter entre el somier y colchón. No ha de tener rotos. Hay que asegurarse que no hayan entrado insectos durante el día. La impregnación con insecticidas residuales mejora ostensiblemente su eficacia protectora. Generalmente se indican en viajes de larga duración.

Los aparatos productores de ultrasonidos son ineficaces. Los insectocutores que aniquilan otros dípteros, son ineficaces contra los mosquitos. La toma de vitamina B<sub>1</sub> (tiamina) no ha demostrado su eficacia

### 3. REPELENTES

De eficacia variable y limitada, ya que todos pierden actividad con el tiempo, temperatura, sudor y abrasión de la ropa. Se han de aplicar de forma completa (a todo el antebrazo, a toda la pierna...), ya que los mosquitos pican en los parches o zonas de piel en donde no se haya puesto.

#### 3.1. DEET

Nombre de la N,N-dietil-3-metilbenzamida (previamente N,N-dietil-metil-toluamina). La eficacia máxima se alcanza a concentraciones del 50%. En niños se utiliza al 20% y en adultos al 30-35%. Se formula en aerosol, spray, loción, gel, jabón, barra y toallitas impregnadas. La duración media del efecto es de 3-4 horas, aunque extremadamente variable entre personas y condiciones. Se elimina de la piel por fricción mecánica, evaporación y absorción cutánea. Se lavan instantáneamente con el agua y también con la sudoración profusa. La duración de la protección es

dependiente de la temperatura (a más calor se incrementa la volatilidad): por cada 10°C de aumento se reduce la duración en la mitad. El fuerte viento también reduce la duración de la eficacia. La absorción cutánea suele del repelente es inferior al 1% por hora, durante las primeras 12 horas de administración. Una vez absorbido se metaboliza y se elimina por orina, sin fenómeno de bioacumulación. La absorción depende de la zona donde de piel dónde se aplique, no debe hacerse sobre mucosas o heridas y se ve favorecida por cremas de hidrocortisona. En general es bien tolerado. El efecto secundario mas descrito es la dermatitis. Se han descrito casos de toxicidad cardiovascular (hipotensión, bradicardia), neurológica (crisis comiciales, habiéndose estimado en 1/100 millones de usuarios) e incluso muerte, sobre todo en niños que han tenido aplicaciones de soluciones muy concentradas durante meses, o niños que han ingerido accidentalmente el producto). En niños no parece incrementarse la toxicidad, aún así, se recomienda usar concentraciones menores y aplicar menos cantidad y evitar aplicaciones en las manos (los niños se las llevan a la boca). No hay mucha información respecto al uso durante el embarazo, pero tras estudios experimentales en animales se ha concluido que no es mutagénico hasta dosis muy altas. Extrapolar estos resultados a los humanos es difícil, pero muy probablemente no supone ningún riesgo durante el embarazo, en contra del grave riesgo que supone la malaria durante el embarazo e infancia. No daña las fibras naturales, ni el algodón ni la lana ni el nylon, pero puede dañar plásticos, cueros, pinturas y barnices (no aplicar a gafas de sol...).

### **3.2. *Picaridina [Bayrepel]***

Nombre del ácido 1-piperidincarboxil,2-[hidroxietil]-1-metil-propilester (KBR 3032), ingrediente activo actual de la marca Autan-Activo. Se formula a concentraciones del 10% y 20% en aerosoles, spray, loción y barra. Es tan eficaz como DEET y parece tener menor toxicidad. A concentraciones del 20% la protección puede extenderse hasta 8 horas.

### **3.3. *Otros repelentes sintéticos y naturales***

- Butil-acetil-aminopropionato de etilo (EBAAP), al 25% (Kita-Bite, spray), es menos eficaz, dura entre siete y ocho horas y parece ser menos tóxico.

- Etilhexanodiol, al 30-50%, es menos eficaz y su efecto dura entre 1,5-6 horas.
- Dimetil ftalato (DMP), al 40%, es menos eficaz y sobre todo mas efímero, su efecto dura menos de 2 horas.
- Los aceites esenciales de plantas (citronela, limón, eucaliptos...) no han demostrado mayor eficacia que DEET, duran menos (unas 2 horas) y no están exentos de toxicidad, habiéndose reportado casos de muerte tras la ingestión accidental

#### 4. INSECTICIDAS

La mayoría son derivados sintéticos de la planta natural del piretro. Aunque los insecticidas tienen una discreta actividad como repelentes, se recomienda el uso combinado de repelentes aplicados a la piel y el de insecticidas residuales a la ropa (no sobre la piel). Es conveniente, junto con el uso de mosquiteros, pulverizar la habitación con insecticida de acción rápida o emplear difusores eléctricos cuya protección dura 8-10 horas con la habitación cerrada.

Se usan para -impregnar la ropa: con permetrina al 0,5% (pulverizar la ropa durante 30-45 segundos y después dejarla secar durante 2-4 horas antes de ponérsela, dura unas 2 semanas y resiste varios lavados) y para -impregnar las telas mosquiteras: con solución de permetrina al 13,3% (se pueden adquirir mosquiteros ya pre-impregnados o realizarlo el propio viajero).

#### 5. QUIMIOPROFILAXIS

La gran mayoría de los fármacos usados en la profilaxis eliminan el parásito una vez en la sangre, después de que la esquizogonia hepática haya tenido lugar (profilaxis supresiva), lo que obliga a continuar la toma de la medicación durante 4 semanas después de salir de la zona palúdica; mientras que otros (primaquina, tafenoquina y atovacuona-proguanil) poseen la capacidad de eliminar el parásito durante la esquizogonia hepática (profilaxis causal), lo que permite suspender la toma de la medicación a la semana después de salir de la zona palúdica. Como se necesitan niveles terapéuticos en sangre nada mas entrar en la zona de riesgo, la toma de la medicación se suele iniciar 1 semana antes, aunque con algunos fármacos (proguanil, atovacuona-proguanil y doxiciclina) se consigue en 1-2 días.

Es importante recalcar que ninguna pauta garantiza un 100% de protección, que el fracaso no significa indefectiblemente resistencia al medicamento, que cuando fracasa suele aumentar los períodos de incubación retrasando varias semanas la aparición del parásito en sangre y que las recidivas de *P. vivax* o *P. ovale* meses después de haber realizado la profilaxis correctamente son posibles. Además, ninguna pauta está exenta de efectos tóxicos secundarios o contraindicaciones.

Los antipalúdicos amodiaquina, derivados de la artemisina, artemeter-lumefantrina (Coartem, Riamet), clindamicina, halofantrina (Halfan), pirimetamina-sulfadoxina (Fansidar), pirimatamina-sulfaleno (Metakelfin) y quinina no se usan en quimioprofilaxis. Las peculiaridades de los distintos antipalúdicos en quimioprofilaxis se muestran en la tabla 3.

Cloroquina y proguanil son fármacos seguros en niños de cualquier edad y peso, si pesa más de 5 Kg puede recibir mefloquina y si más de 11 Kg atovacuona-proguanil. Doxiciclina no se suele hasta pasada la adolescencia y está contraindicada si es menor de 8 años. Pirimetamina-sulfadoxina se ha abandonado como profilaxis. Primaquina se reserva para la cura radical, Azitromizina sólo se prescribe como fármaco de muy segunda línea. En la tabla 4 se muestra el uso de antipalúdicos durante el embarazo, lactancia e infancia.

## ELECCIÓN DE LA PAUTA DE QUIMIOPROFILAXIS

En la práctica diaria las opciones se limitan a tres: cloroquina-proguanil, mefloquina y atovacuona-proguanil. La elección dependerá de la zona visitada, que se muestra en la tabla 5.

### **1. Prevención en áreas sin resistencia a cloroquina**

Se debe realizar profilaxis con cloroquina semanal.

### **2. Prevención en áreas con resistencia a cloroquina**

- **Si peso <5 Kg**
  - cloroquina, dosis de 5 mg/kg, máximo 300 mg, una vez a la semana, asociado a proguanil, dosis de 4 mg/Kg, máximo 200 mg, una vez al día, comenzando ambos 1 semana antes y hasta 4 semanas del regreso.

- **Si peso >5 Kg y <11 Kg**
  - cloroquina-proguanil
  - mefloquina, dosis de 5 mg/Kg, máximo 250 mg, una vez a la semana, comenzando 1 semana antes y hasta 4 semanas del regreso.
- **Si peso >11 Kg**
  - cloroquina-proguanil
  - mefloquina
  - atovacuona-proguanil, 1 comprimido pediátrico por cada 10 kg, una vez al día, comenzando 1-2 días antes y hasta 7 días del regreso.

Otras opciones menos utilizadas son:

- doxiciclina, dosis de 2 mg/kg, máximo 100 mg, una vez al día, comenzando 1-2 días antes y hasta 4 semanas del regreso, contraindicada en <8-10 años.
- primaquina, dosis de 0,5 mg/Kg, máximo 30 mg, una vez al día, comenzando 1-2 días antes y hasta 7 días del regreso, contraindicada en <4-5 años.

### 3. Embarazo

- **En áreas sin resistencia a cloroquina**
  - Cloroquina semanal.
- **En áreas con resistencia a cloroquina**
  - Se recomienda la toma de cloroquina combinada con proguanil durante el primer trimestre de gestación y continuar con mefloquina a partir del segundo trimestre.
  - Aquellas mujeres que habiendo recibido profilaxis con mefloquina o doxiciclina y decidan quedarse embarazadas deben esperar 12 semanas en el caso de mefloquina y 1 semana con doxiciclina. En cualquier caso, la profilaxis antipalúdica no es motivo de interrupción del embarazo.

**Tabla 3. Principales fármacos usados en la quimioprofilaxis de la malaria**

Fármaco	Dosis	Indicaciones	Observaciones	Efectos secundarios
<b>Cloroquina</b> - Resochin, comprimidos 250 mg (150 mg base). Solución pediátrica de 50 mg base por cada 5 ml. - Dolquine, comprimidos 200 mg (155 mg base) de sulfato de hidroxiclo-roquina	- Niños: 5 mg base/Kg/semana - Adultos: 300 mg base/semana - Iniciar 1 semana antes y hasta 4 semanas del regreso	- Zonas sin resistencias (América central, Haití, República Dominicana y Oriente Medio)	- Eficaz frente <i>Pmalariae</i> , <i>Povale</i> y <i>Pviva</i> - Han aparecido cepas resistentes de <i>Pviva</i> en Indonesia, Papua Nueva Guinea y Myanmar - Apta en niños	- Gastrointestinales, cefalea, visión borrosa y prurito - Exacerba la psoriasis - Interfiere con la vacuna intradérmica de la rabia
<b>Cloroquina-Proguanil</b> - Paludrine, comprimidos 100 mg de hidroclo-rhidrato de proguanil que contienen 87 mg de proguanil base. - Savarine, comprimido = cloroquina base 100 mg + proguanil 200 mg	- Niños <2 años = 50 mg/día; 2-6 años = 75 mg/día; 7-10 años = 100 mg/día y 10-13 años = 150 mg/día - Adultos: 200 mg al día - Iniciar 1 semana antes y hasta 4 semanas del regreso	- Zonas con moderada resistencia a cloroquina - Viajeros de larga estancia (años) en los que no se pueda administrar mefloquina o doxiciclina	- Savarine simplifica la dosificación, pero no hay formulación pediátrica - Apta en niños	- Gastrointestinales, úlceras bucales, alopecia - Potencia el efecto de los anticoagulantes orales
<b>Mefloquina</b> - Lariam; Mephaquin. Comprimidos 274 mg de hidroclorhidrato de mefloquina que corresponden a 250 mg de mefloquina base en Europa. Comprimidos 250 mg de hidroclorhidrato de mefloquina que contiene 228 mg de mefloquina base en EE.UU.	- Niños: 5 mg/Kg en >5 Kg y >3 meses de edad - Adultos: 250 mg a la semana - Iniciar 1 semana antes y hasta 4 semanas del regreso - Se puede emplear durante varios meses, incluso años, pero algunos países europeos limitan su prescripción a estancias inferiores a 3 meses	- Zonas de resistencia a cloroquina (eficacia del 90-95%)	- No previene <i>Pviva</i> ni <i>Povale</i> - Descritas fracasos en el continente Africano - Poco eficaz en la frontera Tailandia/Camboya/Myanmar - Apta en niños >5Kg	- Gastrointestinales, cansancio, insomnio, vértigo - Neuropsiquiátricas como ansiedad, depresión, psicosis y alucinaciones en adultos (1 de 10.000-13.000) - Contraindicada si convulsiones, enf. psiquiátricas, toxicidad grave previa a mefloquina o quinina o quinidina, insuficiencia hepática, alteraciones de la coagulación

Tabla 3. cont.

Fármaco	Dosis	Indicaciones	Observaciones	Efectos secundarios
<b>Doxiciclina</b> Cidox, Docostyl, Dosit, Doxicat, Peledox, Proderma, Retens, Rexiten, Vibracina, en cápsulas o comprimidos de 50-100-120 mg, en solución de 10 mg/mL (Vibracina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,5 mg/Kg en niños &gt;8 años</li> <li>- 100 mg al día en adultos</li> <li>- Iniciar 1-2 días antes y hasta 4 semanas del regreso</li> <li>- Se limita a duración &lt; 4-6 meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zonas de multirresistencia (Tailandia/Camboya/Myanmar)</li> <li>- Si intolerancia o contraindicación de mefloquina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previene algo <i>Pvivaax</i> (actividad causal incompleta)</li> <li>- Actividad contra leptospirosis, rickettsias, cólera...</li> <li>- Apta en niños &gt;8 años, generalmente no se usa hasta pasada la adolescencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales, candidiasis vaginal, fotosensibilidad, esofagitis</li> </ul>
<b>Atovacuona-Proguanil</b> Malarone, comprimido con 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil. Comprimidos en formulación pediátrica con 1/4 de la dosis (62,5-25 mg).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niños de 11-20 Kg= 1 comprimido; de 21-30 Kg= 2 comprimidos pediátricos; de 31-40 Kg = 3 comp pediátricos; niños &gt;40 Kg y adultos =1 comprimido adulto al día</li> <li>- Iniciar 1-2 días antes y hasta 1 semana del regreso (actividad causal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recientemente se ha autorizado como profilaxis y podría sustituir a la mefloquina en sus indicaciones generales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectividad del 90-100% en prevenir <i>Pfalciparum</i> durante estancias cortas</li> <li>- Apta en niños &gt;11 Kg</li> <li>- No fraccionar los comprimidos de adultos para los niños (la distribución de los medicamentos no es homogénea dentro de los comprimidos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales (los vómitos ceden con metoclopramida), cefalea, insomnio, fiebre y rash</li> <li>- Rifampicina disminuye en un 50% los niveles de atovacuona</li> <li>- Contraindicado en insuficiencia renal (Cl Cr &lt;30 ml/min).</li> </ul>
<b>Primaquina</b> Primaquina, comprimidos 7,5 y 15 mg Primaquine, comprimidos de fosfato de primaquina con 26 mg sal (equivalentes a 15 mg base) y 13 mg sal (equivalentes a 7,5 mg base).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,5 mg/Kg en niños</li> <li>- 30 mg/día en adultos</li> <li>- Iniciar 1-2 días antes y hasta 1 semana del regreso (actividad causal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Podría ser de elección en zonas donde coexistan <i>Pfalciparum</i> y <i>Pvivaax</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia del 74-85% para <i>Pfalciparum</i> y del 90-95% para <i>Pvivaax</i></li> <li>- No apta en niños &lt;1 año. Se reserva para cura terminal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales, leucopenia, metahemoglobinemia y anemia hemolítica en personas con déficit en G6PD</li> </ul>
<b>Azitromicina</b> (Gloxil, Toraseptol, Vinzan, Zentavon, Zitromax)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 mg/Kg/día en niños</li> <li>- 250 mg/día en adultos</li> <li>- Se inicia 1 día antes de la salida y se continúa hasta 4 semanas después del regreso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En embarazadas durante el primer trimestre o en niños a zonas de resistencia a la mefloquina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peor que doxiciclina en prevenir <i>Pfalciparum</i> pero excelente contra <i>Pvivaax</i>.</li> <li>- Apta en niños, de 2ª elección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinales, elevación de las enzimas hepáticas, neutropenia y rash</li> </ul>



**Tabla 4. Uso de antipalúdicos durante el embarazo, lactancia e infancia**

Antipalúdico	Uso en embarazo y lactancia	Uso en la infancia	Comentarios
<b>Cloroquina</b>	- Apto durante todo el embarazo	- Apto a cualquier edad y peso	
<b>Proguanil</b>	- Apto durante todo el embarazo	- Apto a cualquier edad y peso	- Algunos autores recomiendan la toma de ácido fólico durante el 1 <sup>er</sup> trimestre
<b>Pirimetamina-sulfadoxina</b>	- No apto en embarazadas a término - No apto en lactantes	- No apto en niños <2 meses	- Kernicterus en el neonato
<b>Mefloquina</b>	- Probablemente apto durante el 1er trimestre - Apto durante 2 <sup>o</sup> y 3 <sup>er</sup> trimestre	- Apto a cualquier edad y peso (algunos autores limitan su uso a niños <5 Kg)	- Podría producir un aumento de la mortalidad fetal durante el 1er trimestre. - Dificultad para dar dosis exacta en niños pequeños ya que la tableta es de 250 mg. - Tasa de efectos neuropsiquiátricos en niños mucho menor que en adultos. Por el contrario, los vómitos son muy frecuentes, más cuanto más joven es el niño, lo que disminuye la eficacia, incluso si se retrata después de los vómitos
<b>Doxiciclina y tetraciclinas</b>	- No apto durante todo el embarazo - No apto durante lactancia	- No apto en niños <8 años	- Osteogénesis anormal e hipoplasia permanente del esmalte dental
<b>Atovacuona-proguanil</b>	- No apto (desconocido) durante el embarazo - No apto durante lactancia	- No apto en niños <11 Kg	- No hay datos referentes al embarazo y lactancia - No hay datos referentes a niños <4 años
<b>Primaquina</b>	- No apta durante todo el embarazo	- No apta en niños <1 año	- Anemia hemolítica en el feto y en niños pequeños

**Tabla 5. Pautas generales de profilaxis antipalúdica según zona**

Zona	Resistencias de <i>P.falciparum</i>	Profilaxis recomendada
<b>Europa del Oeste</b>	- No malaria	- No
<b>Europa del Este y antigua URSS</b>	- No en ningún país (salvo casos importados)	- No profilaxis en casi todas las áreas - Cloroquina en ciertas áreas (OMS) (CDC)
<b>Oriente Medio</b>	- No en Iraq, Siria y Turquía - Cloroquina: descritas en Arabia Saudí (provincias occidentales), Emiratos Árabes Unidos (En region montañosa fronteriza con Omán), Irán (zona tropical y zona norte), Omán (provincia de Musandam) y Yemen (en casi todo el país, sobre todo en la isla de Sokotra)	- No profilaxis en la mayoría de las áreas - Cloroquina en ciertas áreas (OMS) (CDC) - Cloroquina-Proguanil (OMS) - Mefloquina o Atovacuona-Proguanil (CDC)
<b>Asia Central</b>		- No profilaxis en muchas áreas - Cloroquina-Proguanil o Mefloquina en ciertas áreas (OMS) - Mefloquina o Atovacuona-Proguanil (CDC)
<b>Subcontinente Indio</b>	- Cloroquina: diseminada en Afganistán, Bangladesh, Butan, India, Nepal, Pakistán y Sri Lanka	- Cloroquina-Proguanil o Mefloquina en ciertas áreas (OMS) - Mefloquina o Atovacuona-Proguanil (CDC)
<b>Asia del Este</b>	- No en Corea del Norte, Corea del Sur y la mayor parte de China - Cloroquina y Pirimetamina-Sulfadoxina en China (Hainin, Yunnan, Guangxi)	- No profilaxis en áreas urbanas - Cloroquina en ciertas áreas (OMS) (CDC) - Cloroquina-Proguanil o Mefloquina en ciertas áreas (OMS) - Mefloquina o Atovacuona-Proguanil (CDC)
<b>Sureste de Asia</b>	- No en muchas áreas de Filipinas - Cloroquina y Pirimetamina-Sulfadoxina: en Camboya, Filipinas (Luzon, Basilian, Mindoro, Palawan, Mindanao y archipiélago de Salu), Indonesia (sobre todo Irian Jaya), Laos, Malaisia (sobre todo Borneo), Myanmar, Timor oriental y Vietnam - Mefloquina y Quinina: en zonas puntuales, pero diseminada en Camboya (provincias occidentales fronterizas con Tailandia), Tailandia (en zonas fronterizas con Camboya y Myanmar) y Myanmar (estados orientales de Shan, Kayah y Kayin)	- Cloroquina-Proguanil o Mefloquina en ciertas áreas (OMS) - Mefloquina o Atovacuona-Proguanil (CDC) - En fronteras Tailandia-Myanmar-Camboya: Atovacuona-Proguanil (OMS, CDC)

**Tabla 5. (cont.)**

Zona	Resistencias de <i>P.falciparum</i>	Profilaxis recomendada
<b>Oceanía y Pacífico</b>	- Cloroquina y Pirimetamina-Sulfadoxina: en Papúa Nueva Guinea, Islas Salomón y Vanuatu	- No en la mayoría de las islas, pero alto riesgo en Papúa Nueva Guinea, Islas Salomón y Vanuatu - Mefloquina o Cloroquina-Proguanil en ciertas áreas (OMS) - Mefloquina o Atovuacuna-Proguanil (CDC)
<b>América del Norte</b>	- No en ningún país	- No
<b>América Central /México y Caribe</b>	- No en ningún país salvo Panamá - Cloroquina: al sureste del canal de Panamá (Darién y San Blas)	- No profilaxis en áreas urbanas, ni en la mayor parte de los países - Cloroquina (OMS) (CDC)
<b>América del Sur</b>	- No en Paraguay - Cloroquina y Pirimetamina-Sulfadoxina: en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Guyana, Perú, Surinam y Venezuela - Mefloquina y Quinina: puntualmente en cuenca del Amazonas	- No profilaxis en urbes, si en áreas rurales de la cuenca del Amazonas - Mefloquina (OMS) - Mefloquina o Atovuacuna-Proguanil (CDC)
<b>África del Norte</b>	- No en ningún país	No profilaxis (OMS) (CDC)
<b>África Subsahariana</b>	- No en Mauricio - Cloroquina y Pirimetamina-Sulfadoxina: diseminada en todos los países - Mefloquina: puntualmente en África occidental	- No profilaxis en Mauricio, Cabo Verde, Leshoto, Seychelles, ni en áreas de Mauritania, Eritrea, Etiopía, Bostuana, Namibia, SudÁfrica y Suazilandia. - Mefloquina (OMS) - Mefloquina o Atovuacuna-Proguanil (CDC)

(OMS)= Organización Mundial de la Salud

(CDC)= Centers for Disease Control and Prevention

OMS considera a atovuacuna-proguanil como alternativa en viajes de duración <28 días

En esta tabla se ha omitido la recomendación de doxiciclina (que es una alternativa en adultos)

- **Europa del Oeste:** Alemania, Andorra, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Islandia, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Portugal (con las islas Azores y Madeira), Reino Unido, San Marino, Suecia y Suiza.
- **Europa del Este:** Albania, Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bosnia/Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Eslovenia, Estonia, Georgia, Hungría, Kazajstán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Moldova, Polonia, República Checa, República Eslovaca, Rumania, Rusia, Serbia/ Montenegro, Tayikistán, Turkmenistán, Ucrania, Uzbekistán.
- **Oriente medio:** Arabia Saudí, Bahrein, Chipre, Emiratos Árabes Unidos, Irak, Irán, Israel, Jordania, Kuwait, Líbano, Omán, Qatar, Siria, Turquía y Yemen.
- **Subcontinente Indio:** Afganistán, Bangladesh, Bhután, India, Maldivas, Nepal, Pakistán y Sri Lanka.
- **Asia del Este:** China (con Hong Kong y Macao), Corea del Norte, Corea del Sur, Japón, Mongolia y Taiwan.
- **Sureste de Asia:** Brunei-Darussalam, Camboya, Filipinas, Indonesia, Laos, Malaisia, Myanmar (Birmania), Singapur, Tailandia y Vietnam.

- **Oceanía y Pacífico:** Australia, Estados Federados de Micronesia, Fiji, Guam, Islas Marshall, Islas Salomón, Kiribati, Nauru, Niue, Nueva Caledonia, Nueva Zelanda, Palau, Papua Nueva Guinea, Polinesia Francesa (Tahiti), Samoa, Tokelau, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Wallis y Futuna.
- **América del Norte:** Canadá y Estados Unidos de América (incluido Hawái)
- **América Central:** Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá.
- **Caribe:** Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Caimán, Cuba, Dominica, Granada, Guadalupe, Haití, Islas Vírgenes (EE.UU.), Islas Vírgenes (Reino Unido), Jamaica, Martinica, Monserrat, Puerto Rico, República Dominicana, San Vicente y Granadinas, San Cristóbal y Nieves, San Martín, Santa Lucía, Trinidad y Tobago.
- **América del Sur:** Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Guayana Francesa, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela.
- **África del Norte:** Argelia, Egipto, Libia, Marruecos y Túnez.
- **África Subsahariana:** *África del Oeste:* Benin, Burkina Faso, Cabo Verde, Costa de Marfil, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Mali, Mauritania, Níger, Nigeria, Senegal, Sierra Leona y Togo. *África Central:* Angola, Camerún, Chad, Congo, Gabón, Guinea Ecuatorial, República Centro Africana, República Democrática del Congo (Zaire) y Santo Tomé y Príncipe. *África del Este:* Burundi, Comoras, Djibouti (Yibuti), Eritrea, Etiopía, Kenia, Madagascar, Malawi (Malawi), Mauricio, Mozambique, Reunión, Ruanda, Seychelles, Somalia, Sudán, Tanzania, Uganda, Zambia y Zimbabue (Zimbabue). *África del Sur:* Botswana (Botsuana), Lesotho, Namibia, SudÁfrica y Swazilandia (Suazilandia).

## Bibliografía

- Balkhy. Travelling with children. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:193-199.
- Brabin BJ, Ganley Y. Imported malaria in children in the UK. *Arch Dis Child* 1997; 77:76-81.
- Cilleruelo MJ, Mellado MJ, Barreiro G. Paludismo en la edad pediátrica. Comunicación de 26 casos. *An Esp Pediatr* 1988; 2:101-104.
- Emanuel B, Aronson N, Shulman S. Malaria in children in Chicago. *Pediatrics* 1993; 92:83-5.
- Huerga H, López-Vélez R. Imported malaria in immigrant and travelling children in Madrid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:591-3.
- Huerga H, López-Vélez R. Infectious diseases in sub-Saharan African immigrant children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:830-4.
- Hulbert TV. Congenital malaria in the United States: report of a case and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14:922-6.
- López-Vélez R. Prevención de la malaria en los viajes internacionales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:248-260.
- López-Vélez R. En: Malaria y viajes internacionales. López-Vélez R Ed. Marco Gráfico SL, Madrid; 2002.

- Meek SR. Epidemiology of malaria in displaced Khmers on the Thai-Kampuchean border. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988; 19:243-52.
- Minodier P, Lanza-Silhol F, Piarroux R, Garnier JM, Dumon H, Unal D. [Imported pediatric malaria in Marseille]. *Arch Pediatr* 1999; 6:935-43.
- Murphy SC, Breman JG. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64:57-67.
- Starr M. Malaria affects children and pregnant women most. *BMJ* 2000; 321:1288.
- Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ. Traveling with infants and children. Part IV: Insect avoidance and malaria prevention. *J Travel Med* 2003;10:225-24.



## Capítulo 10

### FUTURAS VACUNAS

---

#### 10.a. Futuras vacunas

JUAN J. PICAZO DE LA GARZA  
Y FERNANDO GONZÁLEZ ROMO

10

FUTURAS VACUNAS

#### Introducción

El desarrollo de nuevas técnicas de producción se hace imprescindible para conseguir mejorar y desarrollar el avance en el campo de la vacunología. Entre estas técnicas se encuentra la selección e identificación de los antígenos a utilizar (producirlos después sería relativamente fácil) para conseguir la inducción de una mejor y más adecuada respuesta por parte del sistema inmunológico. A su vez un mejor conocimiento de esta última podrá ayudar al desarrollo de vacunas frente a algunos microorganismos para las que no hay disponibles actualmente como, por ejemplo, los agentes intracelulares. Así existen otras enfermedades infecciosas con importante incidencia y causa de elevada morbimortalidad en las que han aparecido dificultades a la hora de preparar vacunas que las prevengan siendo en la actualidad objeto de profunda y avanzada investigación. Vacunas frente a citomegalovirus, estreptococo grupo B, malaria, virus respiratorio sincitial, y virus de la inmunodeficiencia humana se apuntan como futuros retos.

De igual manera se amplían las expectativas de su utilización debido a la necesidad de solucionar infecciones de carácter crónico, emergiendo no solo como herramienta preventiva sino terapéutica intentando estimular al sistema inmune y conseguir una respuesta adecuada frente a la infección ya establecida.

No es de extrañar tras lo expuesto que el campo de investigación de las vacunas se haya convertido en uno de los más pujantes en desarrollo de la investigación biomédica (tabla 1).

**Tabla 1.**

<b>Vacunas que emplean microorganismos muertos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Bordetella pertussis</i></li><li>- <i>Yersinia pestis</i></li><li>- <i>Vibrio cholerae</i></li><li>- Hepatitis A</li><li>- Influenza</li><li>- Poliovirus</li><li>- Rabia</li></ul>
<b>Vacunas que emplean microorganismos atenuados</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li><li>- <i>Salmonella typhi</i></li><li>- Sarampión</li><li>- Poliovirus</li><li>- Rubéola</li><li>- Paperas</li><li>- Varicela-zoster</li><li>- Fiebre amarilla</li></ul>
<b>Vacunas que emplean subunidades de los microorganismos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Salmonella typhi</i></li><li>- <i>Bordetella pertussis</i></li><li>- <i>Clostridium tetani</i></li><li>- <i>Corynebacterium diphtheriae</i></li></ul>

## **Nuevas tecnologías de desarrollo de vacunas**

### **1. INGENIERÍA GENÉTICA**

#### **1.1. Recombinación genética**

Probablemente el progreso más importante de los últimos años, gracias al amplio impulso de la biología molecular, ha sido el conoci-

miento y desarrollo de la tecnología genética, y muy especialmente los avances en recombinación genética que han permitido el desarrollo de varios tipos diferentes de vacunas.

**a) Vacunas recombinantes clásicas.** Existen ya vacunas, incluso comercializadas, producidas mediante esta técnica y muchas más se espera que alcancen el mismo éxito. En efecto, la vacuna de la hepatitis B, la primera obtenida por recombinación genética, supuso una verdadera revolución en el campo de las vacunas y nos puede servir de ejemplo para ilustrar el concepto general de estas vacunas. En primer lugar es imprescindible identificar el antígeno que pueda dar lugar a una respuesta protectora para posteriormente realizar la detección y obtención del genoma responsable de la elaboración de este antígeno (en este caso el antígeno de superficie de la hepatitis B). El siguiente paso es la inserción de este genoma en una levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) de forma que fabrique el antígeno de superficie de la hepatitis B en grandes cantidades. Por último, basta con recoger y purificar este antígeno proteico para obtener una vacuna de producción ilimitada y absolutamente segura, salvando así los principales inconvenientes que presentaba la única vacuna disponible entonces frente a la hepatitis B, la vacuna de células plasmáticas, que hoy día ha quedado totalmente en desuso.

Esta misma técnica se puede realizar utilizando no solo levaduras sino bacterias, virus e, incluso, células humanas, animales y vegetales. En la actualidad, disponemos de más vacunas desarrolladas de acuerdo con este procedimiento (tabla 2). En investigación se encuentran otras como la de papilomavirus humano que constituye una variedad ya que, en este caso, no se expresa el antígeno tal cual sino que al generarse el antígeno (la proteína L1) queda englobado en una partícula no infecciosa que recuerda a una partícula viral. El empleo de técnicas de recombinación genética contempla no sólo este procedimiento sino que se ha ampliado a toda una serie de avances, con la misma base, entre los que describiremos algunos a continuación.

**Tabla 2. Vacunas que emplean subunidades obtenidas por ingeniería genética**

- Hepatitis B
- *Bordetella pertussis*
- *Vibrio cholerae*
- *Borrelia burgdorferi*



**b) Vacunas recombinantes por vectores.** La introducción de genes en vectores vivos, microorganismos no patógenos para el hombre bien de forma natural o bien tras someterlos a un proceso de atenuación, que ulteriormente inoculados permitan todas las ventajas que proporciona una vacuna viva. Vacunas prometedoras frente al citomegalovirus y el virus respiratorio sincitial emplean esta tecnología. El vector ideal es aquel que posea un genoma grande y que sea fácil de atenuar y producir. Otros vectores utilizados son enterobacterias, el bacilo de Calmette-Guérin y otros virus como los poxvirus, adenovirus y flavivirus. Una variedad de estas vacunas son las llamadas *vacunas recombinantes vivas*. En este caso los genes de un virus se introducen en otro serotipo del mismo virus pero atenuado. Esta técnica se investiga en el desarrollo de una vacuna frente al virus parainfluenza y el dengue introduciendo los genes de dos y tres serotipos en el interior de un tercero y cuarto serotipo atenuado respectivamente. Otra variante reciente es la obtención de esos genes por procedimientos sintéticos en el laboratorio, vehiculizados en vectores modificados que pierden su capacidad de replicación, denominándose *replicones*. Algunos Alphavirus, tales como el virus Sindbis, el Semliki, y el virus de la encefalitis equina venezolana han mejorado sensiblemente este campo. Estos replicones tienen la capacidad de introducirse en el interior de las células humanas y expresar los genes insertados en su citoplasma, dando lugar a una inmunogenicidad incrementada pero sin llegar a replicarse.

## **1.2. Ácidos nucleicos**

El manejo de los ácidos nucleicos permite el desarrollo de *vacunas de ADN "desnudo"*. Esta técnica consiste en la inoculación directa del ADN plasmídico bacteriano que codifica el antígeno que nos interesa mediante la previa inserción de los genes. La entrada de este ADN en la célula permitirá la vacunación con respuestas inmunológicas celulares óptimas aunque variables según la vía de administración. Por otro lado, puede desarrollar una buena memoria inmunológica, que podría depender de la propia persistencia del ADN. Las expectativas tras la experimentación animal en ratones se incrementaron enormemente, sin embargo, se están encontrando problemas en los modelos con primates y humanos que han frenado la confianza que se depositó en ellas. El desarrollo de estas vacunas se está aplicando en la protección frente a la

malaria o el VIH. La tecnología del ADN “desnudo” se utiliza no solo para generar protección directa frente a un agente sino también para identificar antígenos protectores mediante la experimentación en el laboratorio.

### **1.3. Genética inversa**

La inducción de alteraciones genéticas específicas para posteriormente observar qué ocurre fenotípicamente es la base de esta técnica utilizada principalmente en investigación en virus ARN de polaridad negativa como influenza, parainfluenza y virus respiratorio sincitial. Permite el desarrollo de nuevos tipos de vacunas.

Las vacunas de microorganismos vivos obtenidas mediante su atenuación tras pases seriados en cultivos son bien conocidas en la prevención de enfermedades víricas pero en el caso de las bacterias constituye un método que puede llevar años sin buenos resultados. En las *vacunas atenuadas molecularmente*, la tecnología génica puede mejorar la atenuación de virus y solventar la limitada capacidad para atenuar bacterias abriendo la posibilidad de este diseño de vacunas en el futuro.

Las técnicas clásicas de inactivación química de toxinas tienen el inconveniente de la pérdida de inmunogenicidad por alteración también de los epítomos que desencadenan la respuesta protectora. La alteración exclusiva de los genes que codifican la actividad biológica de la toxina permitiría la producción de *vacunas inactivadas molecularmente*. Se trataría de vacunas muy seguras y al mismo tiempo muy inmunogénicas. Esta técnica se utiliza en el desarrollo de vacunas frente a la tos ferina, cólera y *E. coli*.

### **1.4. Proteinómica**

De una forma simple la proteinómica trata la identificación de proteínas virales y bacterianas. Una de las aplicaciones de esta técnica persigue la obtención de péptidos fabricados en el laboratorio que puedan ulteriormente utilizarse como vacunas. Para ello se utiliza el camino inverso desde la inicial identificación y selección de proteínas antigénicas producidas durante el proceso patogénico, que previamente no se habían tenido en cuenta como inmunizantes, hasta posteriormente, a través de la secuenciación de sus aminoácidos, localizar la porción de

ADN en el genoma que permita, finalmente, producir *vacunas de péptidos sintéticos*. Se está aplicando, por ejemplo, en el desarrollo de la vacuna frente a la enfermedad de Lyme. A pesar del gran avance logrado siguen encontrándose dificultades en la síntesis estructural de proteínas que generen una correcta respuesta inmunológica.

### **1.5. Microensayos de expresión de genes.**

Esta tecnología consiste en la hibridación de sondas génicas que característicamente se encuentran fijadas en substratos de sílice, por lo que también son conocidos como *Chips de ADN*, proporcionando una mayor densidad de puntos que otras membranas, y permitiendo la determinación simultánea de cientos de miles de genes. La utilidad de esta tecnología se encuentra en la capacidad para descifrar la compleja regulación de la expresión temporal y espacial de los genes de virulencia. Para conseguirlo se determinan las diferencias existentes en prácticamente todos los ARN mensajeros presentes en una bacteria en los distintos periodos patogénicos de la misma. También se utiliza para determinar secuencias polimórficas o mutaciones en el ADN genómico.

## **2. CONJUGACIÓN DE POLISACÁRIDOS A PROTEÍNAS**

Era bien conocido hace ya muchos años que si bien las proteínas son buenos inmunógenos, los polisacáridos no lo son. Esto ha constituido un problema para la protección frente a algunos patógenos, cuyos antígenos protectores más relevantes tenían precisamente esta composición. En estos casos, se describió, también hace muchos años, la posibilidad de acoplar estos antígenos débiles a proteínas “portadoras”, que pudieran poner en marcha mecanismos de defensa frente a la proteína y además frente al polisacárido, especialmente en los niños menores de 2 años que no responden ni generan memoria inmunológica frente a los inmunógenos T independientes como los polisacáridos. La llegada de los antibióticos paralizó en gran parte el avance en el estudio serológico de los microorganismos, y sólo recientemente se ha avanzado en la obtención de esos conjugados (tabla 3). Estas vacunas han permitido la aplicación en los niños más pequeños en los cuales eran más temidas determinadas enfermedades graves que ahora han disminuido drásticamente como la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b, por neumococo o meningococo C. Pero en el futuro se investiga en la obten-

**Tabla 3. Vacunas que emplean polisacáridos conjugados**

- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis* grupo A
- *Neisseria meningitidis* grupo C

ción mediante esta técnica de vacunas frente a otras infecciones bacterianas como *Streptococcus agalactiae* y algunas responsables de infecciones nosocomiales como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

### 3. VIRUS REASORTADOS

Cuando dos virus de genomas segmentados se replican en una misma célula, genes de ambos virus pueden quedar englobados en las nuevas partículas virales por puro azar, de estas muchas no serán viables pero otras tendrán la capacidad de generar inmunogenicidad sin virulencia. Mediante esta tecnología se desarrolla la vacuna frente a la gripe, distinta de año en año y se continúa investigando como en el caso de la reciente vacuna frente a rotavirus que mostró una gran eficacia aunque sus problemas de seguridad han provocado su retirada.

### 4. SENSIBILIDAD TÉRMICA

La sensibilidad de determinados virus a temperaturas altas o bajas puede utilizarse para la selección de mutantes atenuadas. Esta técnica se ha utilizado para el desarrollo de *vacunas adaptadas al frío* frente al virus de la gripe. En este caso se trata de una cepa mutante de menor virulencia seleccionada por su crecimiento en el laboratorio a bajas temperaturas en torno a los 25 °C.

### 5. BIOINFORMÁTICA

El desarrollo de la genética ha coincidido con el de la informática y el desarrollo de vacunas se ha beneficiado de ambos. El estudio del genoma completo del microorganismo nos permite conocer todos los antígenos que puede producir, independientemente de su localización, de su cantidad o de su potencial inmunógeno. Sin embargo el estudio

ponderado de todos esos datos para poder extraer conclusiones lógicas y reproducibles sería imposible si no contáramos con un sistema de procesamiento de los datos disponibles. Esto se hace especialmente patente en las nuevas estrategias de desarrollo de vacunas como la vacunología inversa. Pero no solo son necesarios programas cada vez más sofisticados sino un adecuado soporte.

A pesar del avance en estos procesadores informáticos, la rapidez con la que están secuenciando los genomas hace que, por la cantidad de datos a contrastar, se vean desbordados, especialmente en el campo de la genética comparativa. Para solventar este problema es necesaria una nueva infraestructura informática, consistente en la creación de una gran red de superordenadores de grandes centros conectados entre sí, descentralizando las bases de datos y favoreciendo un análisis considerablemente más rápido. Estarían por resolver, no obstante, problemas añadidos de seguridad de acceso a estos datos.

## Nuevas estrategias de desarrollo de vacunas

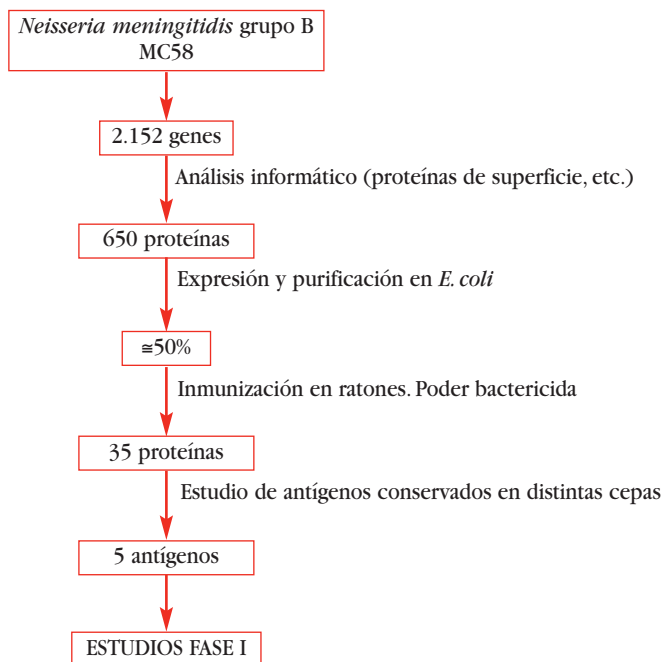
### 1. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS ANTÍGENOS PROTECTORES

#### 1.1. Vacunología inversa

Lejos de la clásica concepción en la producción de vacunas emerge, gracias a los avances en los campos de la genética y la bioinformática, la nueva estrategia de la vacunología inversa. Con ella se abren amplias aplicaciones basadas en la identificación virtual del antígeno a partir de modelos informáticos creados fuera del laboratorio. Así pueden producirse vacunas desarrolladas a través de técnicas de ingeniería genética que finalmente se irán aceptando o descartando según los resultados en modelos animales.

El ejemplo de esta tecnología se resume en la figura 1, con el desarrollo actual de la vacuna frente a *Neisseria meningitidis* grupo B por Tettelin, Grande y Rappuoli, que consiguieron desvelar la secuencia genómica de la bacteria, con un total de 2.152 genes diferentes. Esa información es introducida en un ordenador que gracias a diversos programas informáticos establece las potenciales proteínas que pudieran servir de antígenos. Esta parte de la investigación es a nuestro juicio la más delicada puesto que al ordenador habrá que “alimentarle” con toda la información disponible de secuencias que generan buenos inmunó-

**Figura 1. Desarrollo de la vacuna frente a *Neisseria meningitidis* grupo B por vacunología inversa**



genos, proteínas de superficie, etc. Esto dio lugar a un total de 650 proteínas que se expresaron y purificaron en una cepa de *Escherichia coli*, obteniendo aproximadamente la mitad de las proteínas. Posteriormente, se inmunizaron ratones, con objeto de conocer “in vivo” la capacidad inmunógena, y especialmente la actividad bactericida de los anticuerpos formados. Con este estudio, se seleccionaron 35 proteínas, que se compararon con las cepas más frecuentemente productoras de infección, seleccionando un total de 5 antígenos conservados en esas cepas. Con esos cinco antígenos se están en la actualidad realizando estudios en fase I de esta vacuna. Concretamente, la proteína NadA se ha encontrado en la práctica totalidad de las cepas virulentas y se ha demostrado protectora en estudios experimentales en ratas.

Desafortunadamente, esta metodología nos permite trabajar exclusivamente con vacunas proteicas, por lo que las vacunas que emplean polisacáridos no podrán aprovecharse del método. Otro problema en

estos momentos es que nuestros conocimientos acerca de la capacidad inmunógena de diferentes proteínas son limitados, por lo que hay que pensar que los datos a introducir en el sistema informático irán mejorando en el futuro. En este sentido, el conocimiento actual de determinados patrones moleculares presentes en los microorganismos patógenos, permitirían avanzar en ese reconocimiento (lipopolisacáridos, peptidoglicanos, flagelina, zimosan en los hongos, etc.).

### **1.2. Identificación de epítomos en Linfocitos T**

Los descubrimientos que se van produciendo en el campo de la inmunología, aunque menores que los de la biología molecular y la microbiología, unidos a los avances en la bioinformática y a los anteriormente descritos microensayos de ADN nos permiten el desarrollo de nuevas estrategias encaminadas al descubrimiento de genes que codifiquen péptidos que se unan a moléculas de HLA clase II con el propósito de estimular la respuesta de los linfocitos T. Distintas variedades de esta estrategia se están desarrollando encaminadas a su aplicación en el desarrollo de vacunas preventivas y terapéuticas.

## **2. ADQUISICIÓN O AUMENTO DE LA INMUNOGENICIDAD**

### **2.1. Nuevos adyuvantes**

Se trata de sustancias utilizadas para aumentar la respuesta inmunológica a un antígeno. Hasta ahora solo existe un tipo aprobado, las sales de aluminio, que a pesar de usarse desde hace muchos años sigue sin conocerse su mecanismo exacto de acción y se han visto relacionadas con algunos efectos secundarios. Este hecho, junto a sus limitaciones en promover la inmunidad celular, ha promovido la búsqueda de nuevos estimulantes inmunológicos, sustancias particularmente importantes en la actualidad ya que las nuevas tecnologías de producción presentan como desventaja, en general, una menor inmunogenicidad. Entre los adyuvantes en ensayo se encuentran algunos como MF59 que ha mostrado buena eficacia y seguridad junto a la vacuna de la gripe y se prepara para otros antígenos como HIV o hepatitis C. En una de las vacunas frente a la malaria se prueba el adyuvante SBAS2 con resultados prometedores. Otras moléculas que estimulan la respuesta mucosa, tales como la toxina de *Vibrio cholerae*, o la toxina lábil de *Escherichia coli*

muestran resultados prometedores, aunque debido a su toxicidad se necesitan nuevos estudios.

## **2.2. Administración de citoquinas**

Las citoquinas se encuentran en el punto de mira de la investigación por sus importantes relaciones con la respuesta inmunológica. Una de las aplicaciones que podrían ofrecer es la modulación de la respuesta hacia la vía celular o la humoral, mediante la administración de IL-2, IL-12 e INF-alfa o IL-4 e IL-10, respectivamente. Aunque las mayores expectativas están en su papel para la mejora de la memoria inmunológica. Las primeras candidatas son la IL-15 y la IL-7 que, como se ha comprobado, favorecen la proliferación de linfocitos T CD8 memoria. El principal problema encontrado hasta el momento es su forma de administración, dosificación y seguridad. La administración intranasal podría solventar los actuales problemas de toxicidad.

## **2.3. Sistemas de entrega**

Este término hace referencia a una estructura física con función de vehículo del antígeno para asegurar su presentación al sistema inmunológico. Una variedad son los virosomas. Se trata de fosfolípidos naturales y sintéticos formando vesículas esféricas a las cuales se les unen las glicoproteínas del virus previamente separadas. Son utilizados desde hace tiempo en las vacunas de la gripe y la hepatitis A y se piensa que podría ser de utilidad en la prevención de otras infecciones como la malaria y la hepatitis C. Otra utilidad puede ser su aplicación en las vacunas de DNA que se pueden unir a lípidos facilitadores de su paso a través de las membranas. Otras funciones que presentan son proporcionar estabilidad o prolongar su liberación. Esta última función puede resultar de especial interés en el desarrollo de vacunas de administración mucosa. Para una correcta absorción en la mucosa intestinal y llegada a las placas de Peyer evitando interferencias con los anticuerpos maternos, por ejemplo, se ha ensayado un sistema de microencapsulación en polímeros biodegradables.

## **2.4. Estrategia de primosensibilización-refuerzo**

Se trata de una estrategia derivada del uso de las vacunas por vec-



tores que se está desarrollando con algún éxito en la investigación de vacunas frente al VIH y la malaria. Consiste en la estimulación inicial del sistema inmunitario con estas vacunas gracias a la reacción de proliferación de linfocitos T citotóxicos y a la producción de anticuerpos, para seguidamente administrar otra vacuna distinta de subunidades frente a un antígeno compuesto.

### ***2.5. Papel de las células dendríticas***

Estas células juegan un papel fundamental en el desarrollo de la respuesta inmune. Sus formas inmaduras tienen una elevada capacidad para captar, fagocitar y presentar antígenos en su superficie. Con ello surge una estrategia nueva para mejorar la respuesta a las vacunas, convirtiendo las *células dendríticas en diana* de los antígenos. Para dirigirlos a ellas se cuenta con posibilidades tales como unirlos a anticuerpos específicos o a ligandos de moléculas de superficie o, una más plausible, la utilización de vectores con receptores en la superficie de la célula dendrítica.

Una vez presentado el antígeno la célula dendrítica estimula los linfocitos T. Para que este proceso tenga lugar la célula debe sufrir un proceso de maduración que puede ser estimulado tanto por factores endógenos como exógenos, por ello *favorecer la maduración de las células dendríticas* supone una estrategia útil para la obtención de mejores vacunas.

Por último se ha visto que estas células pueden presentar antígenos también en la vía del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I que desencadena una fuerte respuesta de linfocitos T citotóxicos. Este fenómeno de *presentación cruzada* abre nuevas expectativas que podrían hacer innecesarios incluso los adyuvantes.

## **3. MEJORA DE LA ADQUISICIÓN DE MEMORIA INMUNOLÓGICA**

Se está insistiendo en conocer todo el proceso que desencadena la memoria inmunológica, habida cuenta de que la eficacia final de una vacuna reside en ella, pesar de que se conocen bien las células memoria, los mecanismos íntimos de su actividad permanecen prácticamente inexplorados, aunque se vislumbran inesperadas aplicaciones que darán como fruto unas vacunas más potentes. La investigación se encamina

hacia las señales producidas por ciertas citoquinas, más que por el propio antígeno, y su papel en el mantenimiento de las células memoria.

#### 4. COMBINACIÓN DE VARIAS VACUNAS

Las vacunas combinadas se encuentran en pleno desarrollo presentando numerosas ventajas (menos pinchazos dolorosos, menor número de visitas y visitas más cortas a los centros de vacunación, mayor seguridad, menores costes, mejor cumplimiento y cobertura vacunal y un más fácil registro vacunal). Las tecnologías del futuro facilitarán aun más su desarrollo, más complejo de lo que podría parecer. En breve se podrá disponer de vacunas combinadas para síndromes clínicos más que para agentes infecciosos concretos proporcionando una nueva concepción del acto vacunal.

#### 5. EMPLEO DE NUEVAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Salvando algunas excepciones de administración oral en gotas, la mayoría de las vacunas actuales se administran mediante punción con aguja, utilizando la vía intramuscular, la subcutánea o la intradérmica. Dada la mayor necesidad de vacunas hoy día se buscan vías de administración menos invasoras, más fáciles de administrar y más seguras. De esta forma se pueden conseguir mayores niveles de cobertura vacunal, menores efectos secundarios, incluyendo la transmisión de agentes infecciosos (un problema preocupante en los países en desarrollo), y una más cómoda infraestructura vacunal ya que en algunos casos la estricta cadena de frío podría verse solventada, mejorando la distribución a lugares poco accesibles y evitando fallos vacunales. Además algunas de estas nuevas vacunas podrían resultar más baratas y fáciles de fabricar lo que aumentaría la posibilidad de ser producidas en países no desarrollados.

##### 5.1. Vacunas inyectadas sin aguja

Existen desde hace tiempo dispositivos inyectoros sin aguja que introducen líquido a alta presión, además de más seguros y cómodos resultan más rápidos aunque parecen generar mayor número de reacciones locales. Existen también dispositivos que aprovechan pequeñas descargas eléctricas para asegurar la entrada en la epidermis. Para la

administración de vacunas de ADN se utilizan las denominadas “pistolas génicas” que prácticamente lo introducen en la célula.

### **5.2. Vacunas comestibles**

La tecnología transgénica nos permite ya incluir determinados genes en los alimentos, tales como plátanos, tomates, maíz, o incluso yogur. La ingestión del alimento, que actúa como vector, permite la expresión del gen vacunal y la aparición de respuesta inmune. Aunque hasta el momento esta respuesta es inferior a la desarrollada con los sistemas convencionales de vacunación, no hace falta subrayar el impacto que esta tecnología podría aportar, al permitir la llegada de la vacuna a lugares ahora prácticamente inaccesibles. Esta tecnología requiere todavía una mayor investigación, evaluando la estabilidad de la vacuna, el mantenimiento de la tolerabilidad de los antígenos alimentarios, así como la eventual transformación del antígeno en el alimento. Por otro lado, de forma indirecta existe una variedad de vacunas comestibles que consiste en la modificación de algún virus de la planta para que exprese el antígeno que nos interesa. Posteriormente el virus infectará y se replicará en las células de la planta que serán ingeridas generando una respuesta inmunológica.

### **5.3. Vacunas mucosas**

Una de las principales ventajas que apoyan el desarrollo de esta vía de administración es la similitud con el proceso de adquisición natural de la infección. Por otro lado, destaca su capacidad para inducir la tolerancia sistémica periférica que surge tras haber estado expuesto a un antígeno impidiendo una respuesta de hipersensibilidad posterior. Esta característica podría resultar de utilidad para prevenir infecciones crónicas, alergias y alteraciones autoinmunes. Entre las posibilidades de administración mucosa se encuentran la, ya conocida, vía oral, la vía rectal, vaginal, y nasal.

### **5.4. Vacunas transcutáneas**

La vacunación vía transcutánea, de reciente desarrollo, consiste simplemente en la administración tópica de la vacuna para lo cual se requiere su aplicación en piel intacta, hidratada y previamente lavada, en

una cantidad suficiente. Será reabsorbida entrando en contacto en seguida con las células dendríticas y provocando una adecuada respuesta inmunológica, tanto primaria como secundaria, aunque es necesaria la administración concomitante de un adyuvante. Se plantea en la posibilidad de su administración en parches.

## Bibliografía

- Adu Bobie J, Capecchi B, Serruto D, Rappuoli R, Pizza M. Two years into reverse vaccinology. *Vaccine* 2003; 21: 605-610.
- Aguado T, Engers H, Pang T, Pink R. Novel adjuvants currently in clinical testing November 2-4, 1998, Fondation Merieux, Annecy, France: a meeting sponsored by the World Health Organization. *Vaccine* 1999; 17: 2321-2328.
- Atkins MB, Robertson MJ, Gordon M, Lotze MT, DeCoste M, DuBois JS, Ritz J, Sandler AB, Edington HD, Garzone PD, Mier JW, Canning CM, Battiato L, Tahara H, Sherman ML. Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 409-417.
- Avery OT, Goebel WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins II. Immunological specificity of synthetic sugar-protein antigen. *J Exp Med* 1929; 50: 533-550.
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767-811.
- Bassett DE, Eisen MB, Boguski MS. Gene expression informatics—it's all in your mine. *Nat Genet* 1999; 21: 51-55.
- Belshe RB, Stevens C, Gorse GJ, Buchbinder S, Weinhold K, Sheppard H, Stablein D, Self S, McNamara J, Frey S, Flores J, Excler JL, Klein M, Habib RE, Duliege AM, Harro C, Corey L, Keefer M, Mulligan M, Wright P, Celum C, Judson F, Mayer K, McKirnan D, Marmor M, Woody G. Safety and immunogenicity of a canarypox-vectorized human immunodeficiency virus Type 1 vaccine with or without gp120: a phase 2 study in higher- and lower-risk volunteers. *J Infect Dis.* 2001; 183: 1343-1352.

- Blackstock WP, Weir MP. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. *Trends Biotechnol* 1999; 17: 121-127.
- Boyaka PN, McGhee JR. Cytokines as adjuvants for the induction of mucosal immunity. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 51: 71-79.
- Chargelegue D, Obregon P, Drake PM. Transgenic plants for vaccine production: expectations and limitations. *Trends Plant Sci* 2001; 6: 495-496.
- Cusi MG, Terrosi C, Savellini GG, Di\_Genova G, Zurbriggen R, Correale P. Efficient delivery of DNA to dendritic cells mediated by influenza virosomes. *Vaccine* 2004; 22: 735-739.
- De\_Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M, Senatore F, Verweij P, Fritzell B, Podda A. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1999; 17: 3094-3101.
- Dhiman N, Bonilla R, O\_Kane DJ, Poland GA. Gene expression microarrays: a 21st century tool for directed vaccine design. *Vaccine* 2001; 20: 22-30.
- Douce G, Turcotte C, Cropley I, Roberts M, Pizza M, Domenghini M, Rappuoli R, Dougan G. Mutants of *Escherichia coli* heat-labile toxin lacking ADP-ribosyltransferase activity act as nontoxic, mucosal adjuvants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1644-1648.
- Ellis RW. Technologies for the design, discovery, formulation and administration of vaccines. *Vaccine* 2001; 19: 2681-2687.
- Glenn GM, Rao M, Matyas GR, Alving CR. Skin immunization made possible by cholera toxin. *Nature* 1998; 391: 851.
- Gluck R, Mischler R, Finkel B, Que JU, Scarpa B, Cryz SJ. Immunogenicity of new virosome influenza vaccine in elderly people. *Lancet* 1994; 344: 160-163.
- Grangette C, Muller\_Alouf H, Goudercourt D, Geoffroy MC, Turneer M, Mercenier A. Mucosal immune responses and protection against tetanus toxin after intranasal immunization with recombinant *Lactobacillus plantarum*. *Infect Immun* 2001; 69: 1547-1553.
- Halstead SB, Deen J. The future of dengue vaccines. *Lancet* 2002; 360: 1243-1245.

- Hammond SA, Walwender D, Alving CR, Glenn GM. Transcutaneous immunization: T cell responses and boosting of existing immunity. *Vaccine* 2001; 19: 2701-2707.
- Hanke T, McMichael AJ. Design and construction of an experimental HIV-1 vaccine for a year-2000 clinical trial in Kenya. *Nat Med* 2000; 6: 951-955.
- Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 47-64.
- Hilleman MR. Recombinant vector vaccines in vaccinology. *Dev Biol Stand* 1994; 82: 3-20.
- Holmgren J, Czerkinsky C, Eriksson K, Mharandi A. Mucosal immunisation and adjuvants: a brief overview of recent advances and challenges. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 2: S89-95.
- Holzer BR, Hatz C, Schmidt\_Sissolak D, Gluck R, Althaus B, Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomized controlled trial. *Vaccine* 1996; 14: 982-986.
- Hviid A, Melbye M. Impact of routine vaccination with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 378-382.
- Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, Martinez D, Ellis RW, Shaw AR. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 1995; 13: 1509-1514.
- Jungblut PR, Zimny\_Arndt U, Zeindl\_Eberhart E, Stulik J, Koupilova K, Pleissner KP, Otto A, Muller EC, Sokolowska\_Kohler W, Grabher G, Stoffler G. Proteomics in human disease: cancer, heart and infectious diseases. *Electrophoresis* 1999; 20: 2100-2110.
- Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 251-262.
- Lalvani A, Moris P, Voss G, Pathan AA, Kester KE, Brookes R, Lee E, Koutsoukos M, Plebanski M, Delchambre M, Flanagan KL, Carton C, Slaoui M, Van\_Hoecke C, Ballou WR, Hill AV, Cohen J. Potent induc-

tion of focused Th1-type cellular and humoral immune responses by RTS,S/SBAS2, a recombinant *Plasmodium falciparum* malaria vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180: 1656-1664.

Leitner WW, Ying H, Restifo NP. DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. *Vaccine* 1999; 18: 765-777.

Lin R, Tarr PE, Jones TC. Present status of the use of cytokines as adjuvants with vaccines to protect against infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1439-1449.

Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell* 2001; 106: 255-258.

Modelska A, Dietzschold B, Sleysh N, Fu ZF, Stepkowski K, Hooper DC, Koprowski H, Yusibov V. Immunization against rabies with plant-derived antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2481-2485.

Moorthy V, Hill AV. Malaria vaccines. *Br Med Bull.* 2002; 62: 59-72.

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.

Palese P, Garcia\_Sastre A. Influenza vaccines: present and future. *J Clin Invest* 2002; 110: 9-13.

Periwal SB, Speaker TJ, Cebra JJ. Orally administered microencapsulated reovirus can bypass suckled, neutralizing maternal antibody that inhibits active immunization of neonates. *J Virol* 1997; 71: 2844-2850.

Pincus S, Tartaglia J, Paoletti E. Poxvirus-based vectors as vaccine candidates. *Biologicals* 1995; 23: 159-164.

Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 63-75.

Plotkin SA. Vacunas en el siglo veintiuno. *Vacunas* 2002; 3: 18-28.

Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Oresteina WA, eds. *Vaccines*. Fourth ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1-15.

Polti\_Frank F, Zurbriggen R, Helg A, Stuart F, Robinson J, Gluck R, Pluschke G. Use of reconstituted influenza virus virosomes as an

- immunopotentiating delivery system for a peptide-based vaccine. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 496-503.
- Rappuoli R, Covacci A. Reverse vaccinology and genomics. *Science* 2003; 302: 602.
- Rappuoli R. Conjugates and reverse vaccinology to eliminate bacterial meningitis. *Vaccine*. 2001; 19: 2319-2322.4. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B, Adu\_Bobie J, Arico B, Capecchi B, Giuliani MM, Masignani V, Santini L, Savino S, Granoff DM, Caugant DA, Pizza M, Rappuoli R, Mora M. NadA, a novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med* 2002; 195: 1445-1454.
- Rayner JO, Dryga SA, Kamrud KI. Alphavirus vectors and vaccination. *Rev Med Virol* 2002; 12: 279-296.
- Reis EC, Jacobson RM, Tarbell S, Weniger BG. Taking the sting out of shots: control of vaccination-associated pain and adverse reactions. *Pediatr Ann* 1998; 27: 375-386.
- Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, Bernstein DI, Pichichero ME, Zito ET, Mack ME, Davidson BL, Kapikian AZ. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines—report of the National Multicenter Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 1996; 97: 7-13.
- Reyes\_Sandoval A, Ertl HC. DNA vaccines. *Curr Mol Med* 2001; 1: 217-243.
- Robinson HL, Montefiori DC, Johnson RP, Manson KH, Kalish ML, Lifson JD, Rizvi TA, Lu S, Hu SL, Mazzara GP, Panicali DL, Herndon JG, Glickman R, Candido MA, Lydy SL, Wyand MS, McClure HM. Neutralizing antibody-independent containment of immunodeficiency virus challenges by DNA priming and recombinant pox virus booster immunizations. *Nat Med* 1999; 5: 526-534.
- Robinson HL. Nucleic acid vaccines: an overview. *Vaccine* 1997; 15: 785-787.
- Rotzschke O, Falk K, Stevanović S, Jung G, Walden P, Rammensee HG. Exact prediction of a natural T cell epitope. *Eur J Immunol* 1991; 21: 2891-2894.
- Schiller JT. Papillomavirus-like particle vaccines for cervical cancer. *Mol Med Today* 1999; 5: 209-215.



- Skiadopoulos MH, Surman SR, Riggs JM, Orvell C, Collins PL, Murphy BR. Evaluation of the replication and immunogenicity of recombinant human parainfluenza virus type 3 vectors expressing up to three foreign glycoproteins. *Virology* 2002; 297: 136-152.
- Sprent J, Surh CD. Generation and maintenance of memory T cells. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 248-254.
- Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, Nowakowski J, Schmid CH, Laukamp S, Buscarino C, Krause DS. 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.
- Steinman RM, Pope M. Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy. *J Clin Invest* 2002; 109: 1519-1526.
- Streatfield SJ, Jilka JM, Hood EE, Turner DD, Bailey MR, Mayor JM, Woodard SL, Beifuss KK, Horn ME, Delaney DE, Tizard IR, Howard JA. Plant-based vaccines: unique advantages. *Vaccine* 2001; 19: 2742-2748.
- Sturniolo T, Bono E, Ding J, Radrizzani L, Tuereci O, Sahin U, Braxenthaler M, Gallazzi F, Protti MP, Sinigaglia F, Hammer J. Generation of tissue-specific and promiscuous HLA ligand databases using DNA microarrays and virtual HLA class II matrices. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 555-561.
- Tacket CO, Roy MJ, Widera G, Swain WF, Broome S, Edelman R. Phase I safety and immune response studies of a DNA vaccine encoding hepatitis B surface antigen delivered by a gene delivery device. *Vaccine* 1999; 17: 2826-2829.
- Tan JT, Ernst B, Kieper WC, LeRoy E, Sprent J, Surh CD. Interleukin (IL)-15 and IL-7 jointly regulate homeostatic proliferation of memory phenotype CD8+ cells but are not required for memory phenotype CD4+ cells. *J Exp Med* 2002; 195: 1523-1532.
- Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, Jeffries AC, Nelson KE, Eisen JA, Ketchum KA, Hood DW, Peden JF, Dodson RJ, Nelson WC, Gwinn ML, DeBoy R, Peterson JD, Hickey EK, Haft DH, Salzberg SL, White O, Fleischmann RD, Dougherty BA, Mason T, Ciecko A, Parksey DS, Blair E, Cittone H, Clark EB, Cotton MD, Utterback TR, Khouri H, Qin

- H, Vamathevan J, Gill J, Scarlato V, Massignani V, Pizza M, Grandi G, Sun L, Smith HO, Fraser CM, Moxon ER, Rappuoli R, Venter JC. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000; 287: 1809-1815.
- Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999; 18: 899-906.
- Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Ammerer G, Hall BD. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature* 1982; 298: 347-350.
- van\_Ginkel FW, Jackson RJ, Yuki Y, McGhee JR. Cutting edge: the mucosal adjuvant cholera toxin redirects vaccine proteins into olfactory tissues. *J Immunol* 2000; 165: 4778-4782.
- Wang R, Doolan DL, Le TP, Hedstrom RC, Coonan KM, Charoenvit Y, Jones TR, Hobart P, Margalith M, Ng J, Weiss WR, Sedegah M, de\_Taisne C, Norman JA, Hoffman SL. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in humans by a malaria DNA vaccine. *Science* 1998; 282: 476-480.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990; 247: 1465-1468.
- Zuckerman AJ, Zuckerman JN. Prospects for hepatitis C vaccine. *J Hepatol* 1995; 22: 97-100.

## 10.b. VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS

ENRIQUETA ROMÁN RIECHMANN

### 1. Importancia de la enfermedad. Magnitud del problema

Los rotavirus son el principal agente etiológico productor de diarrea grave infantil a escala mundial e infectan prácticamente a todos los niños en los 5 primeros años de edad. En países industrializados la enfermedad se traduce en una gran morbilidad, con un alto coste sanitario y social. En países en vías de desarrollo es además una de las principales causas de mortalidad infantil.

#### 1.1. AGENTE ETIOLÓGICO

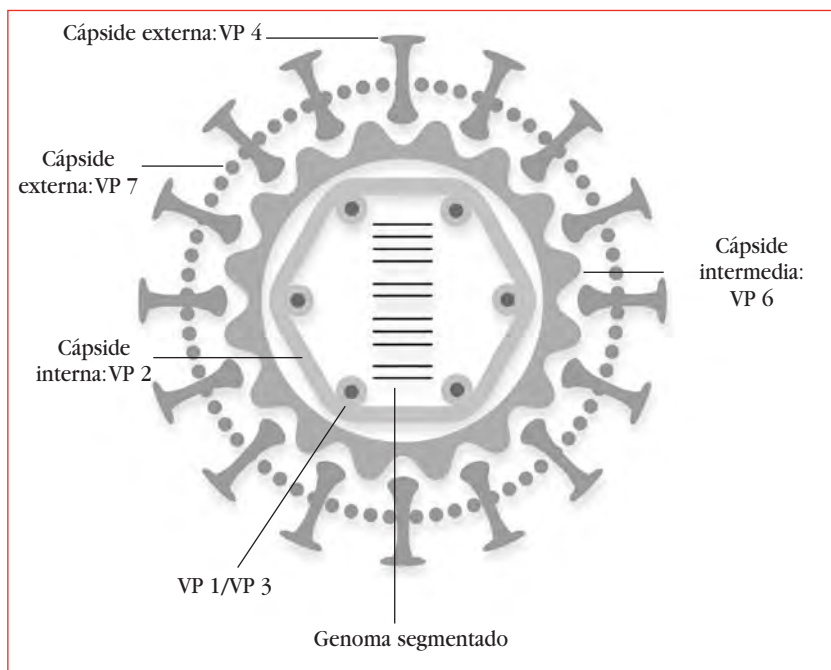
El género Rotavirus se clasifica dentro de la familia *Reoviridae*, compuesta por virus icosaédricos sin envoltura de 6080 nm de diámetro, con doble cadena de ARN y un genoma segmentado que facilita el reordenamiento y la recombinación genética.

Las partículas “completas” de rotavirus se visualizan por microscopía electrónica como una rueda con espículas cortas rodeada de un fino borde (rueda = *rota*). Miden aproximadamente 70 nm de diámetro y contienen ARN bicatenario encerrado en una triple cápside proteica.

Los once segmentos de ARN codifican seis proteínas estructurales denominadas VP (*viral protein*) seguido de un número (VP1-4, VP6, VP7), y cinco proteínas funcionales no estructurales (NSP1-5). La naturaleza segmentada del ARN facilita los reordenamientos del genoma cuando las células se infectan con diferentes rotavirus. Así la coinfección celular con diferentes cepas puede producir un virus recombinante o resortante con segmentos de ARN de cada uno de los virus progenitores, estrategia utilizada en el campo de las vacunas.

Las proteínas estructurales constituyen los distintos componentes de las cubiertas (figura 1). La cápside más externa está constituida por las proteínas VP7 y VP4, la primera corresponde a la parte lisa de la

**Figura 1: Representación esquemática de la partícula de rotavirus con las proteínas estructurales**



cubierta y la segunda a la parte espiculada. Ambas proteínas son los únicos antígenos virales conocidos hasta ahora que inducen independientemente la formación de anticuerpos neutralizantes, por lo que han sido fundamentales en el desarrollo de vacunas. La proteína VP7 es la más importante de la cubierta externa, constituye el 30% del peso del virión y es una glicoproteína. Se discute su papel como elemento de ataque celular del virus. La proteína VP4 constituye el 2,5% de la masa vírica, es la hemaglutinina del virus y probablemente la responsable de la unión a la célula, determinando la virulencia e infectividad viral. Esta proteína se divide con la acción de la tripsina en las subunidades proteicas VP5 y VP8, las cuales se asocian a funciones de penetración del virus en la célula.

La cápside intermedia está formada por la proteína mayoritaria, la VP6, que constituye el 50% del peso de la partícula vírica. Recientemente se ha descrito el papel de esta proteína en la infectividad

viral y en el desarrollo de la inmunidad. La cápside más interna, que incluye directamente al material genético, está constituida por la proteína VP2.

Los rotavirus se clasifican en serogrupos y serotipos/genotipos según las propiedades antigénicas de las diversas proteínas de su cápside.

La *clasificación en grupos* está basada en la proteína VP6. Existen en la actualidad 7 denominados con letras de la A a la G. Los rotavirus de los grupos A, B y C se detectan comúnmente en humanos y animales, mientras que los de los grupos D, E, F y G únicamente han sido descritos hasta el momento en animales.

El grupo A es el mejor caracterizado, y ha sido claramente relacionado con la producción de diarrea grave durante la infancia. Rotavirus del grupo B han sido identificados en brotes epidémicos de diarrea grave en adultos en el sudeste asiático, habiéndose descrito también infecciones sintomáticas en niños. Se han detectado rotavirus del grupo C en casos de diarrea aguda esporádica infantil en EE.UU., Japón, Gran Bretaña y, recientemente, en España.

La *clasificación en serotipos* se basa en las dos proteínas de la cubierta externa con capacidad neutralizante (VP4 y VP7). Las diferencias antigénicas frente a la proteína VP7 determinan los serotipos “G”, denominados así por la naturaleza glicosilada de esta proteína. Actualmente se reconocen 14 serotipos G y coincide la designación de serotipos (tipo antigénico determinado por análisis de neutralización) con la de genotipos (caracterización de los genes codificantes de VP7 por técnicas no serológicas). Se han detectado en humanos 10 tipos G (G1-G6, G8-G10 y G12) y recientemente un genotipo G15, todavía sin determinación del serotipo correspondiente.

Las diferencias antigénicas frente a la proteína VP4 determinan los serotipos P, denominados así por la característica sensibilidad a la proteasa, y clasificados mediante técnicas de neutralización en varios serotipos y 2 subtipos. Hoy en día se utiliza más la clasificación según las técnicas de genotipado (caracterización de los genes codificantes de VP4) y se recomienda incluir en corchetes el número del genotipo para diferenciarlo del serotipo pues, a diferencia de los tipos G, no coinciden. Se han descrito 14 serotipos P, de los cuales han sido detectados en humanos 9 (P1A, P1B, P2A, P3A, P3B, P4, P5A, P8 y P11) y 23 genotipos P, de

los que 10 han sido detectados en humanos (P[3]-P[6], P[8]-P[11], P[14] y P [19]).

Dado que los genes que codifican los antígenos G y P se segregan de forma independiente los serotipos G y P son a su vez independientes, no obstante las asociaciones predominantes en rotavirus humanos son los serotipos G 1, 3 y 4 con el serotipo P 1A (genotipo P [8]) y el serotipo G 2 con el serotipo P 1B (genotipo P [4]). En los últimos años han emergido tipos antes muy infrecuentes, especialmente el G9, con dos tipos de cepas, G9 P[8] y G9 P[6].

## 1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La infección por rotavirus abarca un espectro de síntomas que van desde la infección subclínica hasta un cuadro grave de gastroenteritis aguda. En el periodo neonatal la infección es leve o asintomática en el 80-90% de los casos y la mayor frecuencia de enfermedad ocurre en el grupo de edad de 6 a 24 meses. En los países en vías de desarrollo el comienzo de la enfermedad es más precoz, entre 2 y 5 meses. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, vómitos, dolor abdominal y diarrea y aparecen de forma aguda. La pérdida de líquidos a veces es lo suficientemente importante para causar deshidratación. El periodo de incubación es de 24 a 72 horas y generalmente se trata de un proceso autolimitado. La diarrea es con frecuencia de carácter acuoso y dura de 5 a 7 días, mientras que la fiebre y los vómitos suelen durar de 2 a 3 días. Basándose en criterios clínicos no es posible diferenciar la gastroenteritis aguda asociada a rotavirus de la causada por otros patógenos, aunque la enfermedad por rotavirus se asocia a una forma clínica más grave y relacionada más frecuentemente con deshidratación y necesidad de hospitalización que la producida por otros agentes, tanto víricos como bacterianos. El tratamiento de la enfermedad es sintomático, encaminado a prevenir y tratar la deshidratación secundaria al proceso. Se discute la diferencia respecto a la gravedad entre los distintos tipos G de rotavirus, por la escasez de estudios realizados y lo contradictorio de los resultados.

Se ha descrito el hallazgo de rotavirus en localizaciones extraintestinales como hígado y riñones en pacientes inmunocomprometidos y en los últimos años se ha detectado ARN de rotavirus en líquido cefalorraquídeo de niños con distintos procesos neurológicos así como antígeno de rotavirus en suero de niños con gastroenteritis. Estos hechos impli-

can que el virus no queda limitado al tracto gastrointestinal, aunque se desconoce todavía su significación clínica.

La infección nosocomial es muy frecuente y este agente es la principal causa de diarrea nosocomial en la infancia. Esta alta prevalencia podría ser debida a la existencia de una alta contaminación ambiental, por la supervivencia en el medio del virus y la relativa resistencia a desinfectantes habituales, y al gran número de infecciones asintomáticas con eliminación viral.

### **1.3. RESPUESTA INMUNITARIA**

La historia natural de la enfermedad, conocida por los distintos estudios de cohortes, muestra una alta incidencia de infecciones repetidas en los dos primeros años de vida. Estas infecciones son asintomáticas en más del 50% de los casos y con el número de infecciones disminuye la gravedad del cuadro clínico. Así tras una primera infección más del 85% de los niños quedarán protegidos frente a una diarrea grave por rotavirus. Esto implica que la infección, sintomática o asintomática, produce una protección parcial.

Dos cuestiones importantes respecto a la inmunidad frente a rotavirus son los marcadores inmunológicos indicadores de protección frente a la infección y la importancia del serotipo vírico en la inducción de la respuesta inmunológica protectora. Estos aspectos son de vital importancia en el desarrollo de vacunas. Las estrategias de vacunación se han centrado en la administración oral de rotavirus vivos atenuados, porque se espera que tales vacunas produzcan la misma protección que la infección natural. Esta produce una respuesta de inmunoglobulinas de clase IgM, IgG e IgA. Parece que en general solo los anticuerpos dirigidos contra las proteínas VP4 o VP7 pueden neutralizar al virus y proteger al huésped susceptible y que la inmunidad celular interviene más en la resolución de la infección. En la protección frente a la enfermedad es fundamental la inmunidad intestinal local. Los anticuerpos secretores IgA son un marcador más sensible de reinfección que la seroconversión o la detección de virus en heces y hay una correlación entre la presencia de anticuerpos neutralizantes en yeyuno o de IgA secretora y la protección frente a la enfermedad. Hoy en día se cree que la inmunidad local en el momento de la exposición al virus es determinante en la prevención de la enfermedad grave.

La mayoría de los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la proteína VP7 son de un tipo específico. No obstante no se ha detectado una asociación clara entre los títulos de anticuerpos neutralizantes tipo-específicos que siguen a la infección natural por rotavirus y la existencia de protección. Los estudios de eficacia e inmunogenicidad de las vacunas tampoco han detectado un factor específico de respuesta inmune que se pueda considerar marcador de protección, aunque algunos de ellos sugieren la inducción de una protección tipo específica. En la primera infección se da principalmente una respuesta homotípica (respuesta frente al serotipo G infectante y otros virus con glicoproteína VP7 similar), apareciendo respuestas heterotípicas, ante otros serotipos, con infecciones sucesivas e incluso en algunos casos con la primera infección. Esto, habida cuenta de la diversidad de tipos de rotavirus circulantes, podría explicar la existencia de una protección parcial.

## 1.4. EPIDEMIOLOGÍA

### 1.4.1. *Transmisión y distribución estacional*

Los rotavirus se transmiten fundamentalmente por vía fecal-oral. La replicación en el tracto intestinal puede producir una eliminación de más de  $10^{10}$  partículas infecciosas por ml de materia fecal. Una parte importante de pacientes con gastroenteritis excretan partículas virales en las heces en los días previos al cuadro clínico y en los siguientes a su resolución, con una máxima eliminación viral en los 2-5 días siguientes al inicio de la diarrea. Estudios con técnica de RT-PCR han demostrado que la excreción viral puede durar hasta casi dos meses en pacientes previamente sanos con cuadros clínicos graves.

No está bien documentada la fuente de infección en niños que no están en contacto con enfermos. Probablemente el contagio sea a partir de sujetos con infecciones asintomáticas. Además la diseminación de rotavirus a partir de las heces puede tener lugar mediante diversos vehículos, principalmente las manos y objetos o superficies inanimadas, dada la supervivencia del virus en esas localizaciones. Se han descrito brotes de gastroenteritis por rotavirus asociados a aguas contaminadas, habiéndose comprobado la supervivencia del virus durante varios días tanto en aguas residuales como en las usadas para consumo.

Los factores climáticos influyen en la incidencia de enfermedad por rotavirus en las áreas con cambios estacionales marcados. En países



con climas tropicales la enfermedad está presente a lo largo de todo el año, probablemente en relación con condiciones de hacinamiento y climáticas óptimas para la supervivencia del virus. En las zonas con climas templados la infección es más común en los meses fríos, siendo excepcionales los brotes epidémicos en verano. No obstante esta generalización, los picos estacionales se distribuyen ampliamente desde otoño a primavera.

#### ***1.4.2. Impacto de la enfermedad: Morbilidad y mortalidad***

Hoy en día se estima que, a escala mundial, cada niño experimenta una media de 7 a 30 episodios de diarrea en los primeros 5 años de vida, y fallecen al año 2.100.000 niños por este motivo. Tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo los rotavirus constituyen el principal agente etiológico productor de diarrea grave en niños durante los primeros años. La mejoría en las condiciones higiénicas, sanitarias y nutricionales, y especialmente la difusión de la rehidratación oral, han hecho disminuir en las dos últimas décadas la mortalidad asociada a esta infección, aunque con unas cifras estables de morbilidad.

Los estudios epidemiológicos realizados entre los años 1985 y 2000 han permitido estimar que cada año este agente produciría a escala mundial en niños menores de 5 años: 111 millones de episodios de diarrea que requieren solo cuidados domiciliarios; 25 millones de consultas médicas; 2 millones de hospitalizaciones y 352.000-592.000 fallecimientos (media de 440.000).

Esto implicaría que a la edad de 5 años: prácticamente todos los niños habrían experimentado un episodio de diarrea por rotavirus; 1 de cada 5 habría requerido una consulta médica por ese motivo; 1 de cada 65 habría precisado hospitalización y 1 de cada 293 habría fallecido.

#### **Países en vías de desarrollo**

En estos países los estudios citados han evidenciado detección de rotavirus en el 21 % de los niños hospitalizados por diarrea, en el 19 % de los atendidos por este motivo de forma ambulatoria y en el 8% de los casos leves detectados en estudios en la comunidad. Esto corrobora su asociación con enfermedad diarreica grave. En los estudios de cohortes se ha descrito una incidencia de 0,1-0,3 episodios por niño y año los primeros 5 años de vida. Pero en este medio, aunque la incidencia de enfer-

medad por rotavirus sea semejante a la de los países desarrollados, el impacto de la enfermedad se traduce en términos de mortalidad.

Más del 82% del total de fallecimientos se da en países de bajos ingresos económicos, donde se estima que 1 de cada 205 niños fallecen por infección por rotavirus en los primeros 5 años de vida. Se plantea además la posibilidad de que estas tasas de mortalidad puedan estar infravaloradas por una cierta incertidumbre en los datos en los que se basan. Las estimaciones se han realizado aplicando los datos de mortalidad por diarrea en los distintos países a la proporción de hospitalizaciones por diarrea grave atribuible a rotavirus que, según los estudios realizados en la década de los 90, es un 22-25% en países en vías de desarrollo. Pero hay evidencia para pensar que esta proporción en países con bajos ingresos puede ser mucho mayor, así los primeros datos aportados por la red asiática de vigilancia de rotavirus describen una incidencia de este agente de un 45% en niños hospitalizados por gastroenteritis. En Latinoamérica la revisión de los estudios publicados desde 1998 aporta una tasa de detección de rotavirus en niños hospitalizados del 31% al 38%.

### **Países desarrollados**

La amplia distribución de los rotavirus en la comunidad viene indicada por la adquisición de anticuerpos séricos específicos durante los primeros años. Se han detectado anticuerpos frente a rotavirus en más del 90% de los niños durante el tercer año de vida. La enfermedad tiene una baja mortalidad, a pesar de esta alta morbilidad, por lo que en estos países el mayor impacto de la enfermedad en términos de consumo de recursos sanitarios y sociales se traduce en la necesidad de hospitalización. Por ello es fundamental el conocimiento del peso real de la enfermedad, especialmente cuando en un futuro se valoren los programas de vacunación.

El análisis de los datos disponibles de incidencias de hospitalización de países industrializados entre los años 1985 y 2000 muestran una incidencia anual media de 4,45 ingresos por 1.000 niños menores de 5 años, lo que implicaría que a la edad de 5 años uno de cada 45 niños habría necesitado hospitalización por una diarrea por rotavirus. Los distintos estudios permiten estimar además que aproximadamente por cada niño hospitalizado menor de 5 años otros 5 a 10 niños de esa edad requerirían una consulta médica por ese motivo y otros 3 a 5 niños

experimentarían un proceso de diarrea que solo precisaría cuidados domiciliarios.

En general son bastante limitados los datos disponibles sobre la repercusión de la enfermedad en países industrializados. En la mayoría de éstos no existe una red de vigilancia de rotavirus, y además en gran parte de los casos de diarrea aguda no se realiza el estudio etiológico pues no influye en el manejo de la enfermedad. La información disponible se apoya en los datos del alta hospitalaria y de los laboratorios incluidos en sistemas de vigilancia. Un sesgo en esta información es el de no haber dispuesto de un código diagnóstico específico para gastroenteritis por rotavirus en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-9-CM) hasta octubre de 1992, empleándose previamente un grupo de códigos relacionados como medida surrogada. De hecho la reciente evaluación de este código específico como información de las hospitalizaciones por rotavirus ofrece una alta especificidad (fueron confirmados 97% de casos codificados como gastroenteritis por rotavirus) pero una baja sensibilidad (solo el 47% de casos con estudio de laboratorio positivo para rotavirus había sido asignado al código de rotavirus), por lo que la medida de las hospitalización por rotavirus a través del código específico infravaloraría el impacto de la enfermedad.

En la Unión Europea (UE) los datos disponibles son muy diversos, por no haberse obtenido con un método uniforme y simultáneo en los distintos países integrantes. En los estudios realizados se confirma la asociación de rotavirus a una forma de enfermedad más grave, con una mayor proporción de rotavirus en el grupo de pacientes que precisaron ingreso (30-70 %) que en el que fue tratado de forma ambulatoria (3-40%). La evaluación de los datos de las altas en relación con la población infantil atendida en los centros hospitalarios considerados permite realizar, mediante medidas de extrapolación, una estimación de la necesidad de ingreso. Dichas necesidades se estiman anualmente en 2,7 por 1.000 niños menores de 5 años en Holanda; 3,1 en Polonia; 5 en el Reino Unido; 6 en Finlandia y 10 en Irlanda. El riesgo acumulado de ingreso por diarrea por rotavirus antes de cumplir 5 años sería respectivamente de 1 en 74 niños (Holanda), 1 en 65 (Polonia), 1 en 39 (Reino Unido), 1 en 33 (Finlandia) y 1 en 19 (Irlanda).

## **España**

Como en la mayoría de países europeos es escasa la información

disponible sobre la repercusión de esta infección en nuestro país. En los estudios realizados en la población pediátrica atendida por gastroenteritis a nivel hospitalario el rotavirus ha sido detectado en una proporción que oscila entre un 2 y un 46% de dicha población (tabla 1). Este amplio margen está justificado por la diversidad en el diseño de los estudios. Así si se consideran solo los hospitalizados menores de 3 años el rotavirus ha sido la causa en el 20-46% de los casos. Así mismo son contados los datos sobre la necesidad de ingreso por esta enfermedad. El estudio desarrollado en Guipúzcoa durante los años 1993-1996 ofrece una incidencia de hospitalización anual por este motivo de 3,11/1.000 menores de 5 años.

Basándose en la información de dos sistemas de registro nacionales, el Sistema de Información Microbiológico (SIM) y el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD), se han realizado con distintos modelos estadísticos dos estimaciones retrospectivas de la necesidad de hospitalización en nuestro medio. En el primer estudio (Visser, 1999), con los datos del SIM de 1989-1995 y los del CMBD de 1994, se atribuye a rotavirus el 25 % de los casos de gastroenteritis en menores de 5 años y se estiman 4.239 ingresos por ese motivo en niños de esa edad en España en 1994 (2,5/1.000). En el segundo estudio (Gil, 2004), con datos de los años 1999 y 2000, se atribuye a rotavirus (datos del SIM) el 14% de los casos de gastroenteritis en menores de 5 años y se estiman 2.282 ingresos al año por ese motivo (1/1.000). En este segundo estudio se estima además un número total de 8.742 estancias anuales hospitalarias por esta patología en niños menores de 5 años y un coste de estas estancias para el sistema público de salud de 3,6 millones de euros. Los riesgos acumulados de hospitalización antes de los 5 años por una diarrea por rotavirus serían de 1 de cada 80 niños en el primer periodo y de 1 cada 200 en el segundo. Ambos estudios ofrecen unas incidencias de hospitalización menores que el resto de países europeos, lo que podría estar en relación, además de con la metodología aplicada, con la accesibilidad en nuestro medio al servicio de salud, la atención pediátrica en primaria, los criterios de hospitalización o los protocolos de actuación frente a las gastroenteritis.

Si a los datos de incidencia de hospitalización de estos dos estudios se aplican las proporciones previamente citadas de número de niños que requerirían atención médica o cuidados domiciliarios por cada niño hospitalizado, se podría hacer una estimación del peso global de la

**Tabla 1: Datos sobre incidencia de rotavirus en gastroenteritis en estudios españoles (Modificado de Román, 2001)**

Referencia	Localidad	Años	Procedencia	Edad	Casos totales	Rotavirus %
Sierra <i>et al.</i>	Madrid	1981	Hospitalizados	< 3 años	87	46
Latorre <i>et al.</i>	Barcelona	1981-1982	ND	< 16 años	1.235	27
Velasco <i>et al.</i>	Madrid	1980-1983	ND	-	6.970	21
Mirelis <i>et al.</i>	Barcelona	1983	ND	-	648	28
Cahuana <i>et al.</i>	Barcelona	1983	Hospitalizados	< 6 años	408	21
Rguez Murcia <i>et al.</i>	San Sebastián	1983-1985	ND	< 3 años	1.724	32
Hostalot <i>et al.</i>	Barcelona	1987-1990	Hospitalizados	< 2 años	245	22
Reina <i>et al.</i>	Palma Mallorca	1990-1992	Hospitalizados	<14 años	3.905	9
Ricos <i>et al.</i>	Barcelona	1992-1993	Urgencias	< 1 año	81	16
				1-3 años	200	11
				3-14 años	84	2
Rguez Cervilla <i>et al.</i>	Santiago	1994	Hospitalizados	< 2 años	115	42
Prats <i>et al.</i>	Barcelona	1992-1995	ND	< 2 años	3.070	14
Treviño <i>et al.</i>	Santiago	1997	Urgencias	< 5 años	309	14
Román <i>et al.</i>	Madrid	1996-1997	Urgencias	< 4 años	822	25
Alcalde <i>et al.</i>	Valladolid	1987-2000	Hospitalizados	< 14 años	2.613	23

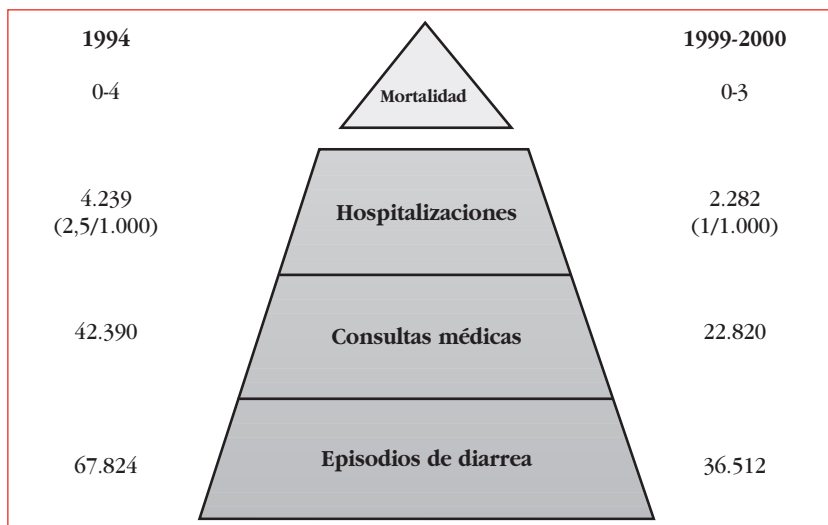
ND: no datos

- Sierra E, Pedrón C, Carrasco S, Ferro O, De la Loma A, Vázquez C. Gastroenteritis aguda por Rotavirus. *An Esp Pediatr* 1982; 16: 219-228.
- Latorre C, Juncosa T, Collell T. Gastroenteritis por Rotavirus en pediatría. *An Esp Ped* 1983; 18: 353-57.
- Velasco A, Mateos ML, Más G, Pedraza A, Díez M, Gutierrez A. Three-year prospective study of intestinal pathogens in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 290-292.
- Mirelis B, Portús M, Rabella N, Pericas R, Ausina V, Coll P *et al.*. Estudio etiológico de las gastroenteritis en un hospital universitario de Barcelona durante 1983. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1986; 4: 106-112.
- Cahuana A, Iribarren I, Camps F. Gastroenteritis aguda en la infancia. Estudio prospectivo de 408 casos de una Unidad de Estancia Corta. *Pediatratria* 1983; 3: 227-231.
- Rodríguez J, Empananza J, Garmendia A, Izquierdo MA, Cilla G, López L *et al.* Gastroenteritis aguda a Rotavirus. Estudio de 142 casos. *Acta Pediatr Esp* 1989; 47: 561-564.
- Hostalot A, Corretger J, Falcó M, Rios M, Lambruschini N. Gastroenteritis aguda. Estudio prospectivo en niños de 1 a 24 meses. *Arch Ped* 1995; 46: 268-273.
- Reina J, Hervás J, Ros MJ. Estudio de las características clínicas diferenciales entre los pacientes pediátricos con gastroenteritis causadas por Rotavirus y Adenovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 378-384.
- Ricós G, Gibert A, Amat A, Fortea J, Latorre C, Cambra FJ *et al.* Gastroenteritis aguda en un servicio de urgencias pediátricas. Epidemiología y clínica. *Rev Esp Pediatr* 1995; 51: 149-153.
- Rodríguez Cervilla J, Peñalver MD, Cúrrros MC, Pavón P, Alonso C, Fraga JM. Rotavirus: Estudio clínico y epidemiológico en niños hospitalizados menores de 2 años. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 499-504.
- Prats G, Llovet T, Muñoz C, Solé R, Mirelis B. Etiología de la enteritis en un hospital general universitario en Barcelona (1992-1995). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 349-356.
- Treviño M, Prieto E, Peñalver MD, García-Riestra C, García-Zabarte A, Regueiro BJ. Diarrea aguda infantil de origen vírico. *Acta Pediátrica Española* 1999; 57 (1): 18-20.
- 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.
- Alcalde C, Gómez L, Carrascal MI, Blanco A, Marcos H, Bedate P *et al.* Gastroenteritis aguda en pacientes hospitalizados. Estudio evolutivo de 14 años. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 104-10.

enfermedad por rotavirus en nuestro país en los dos periodos de tiempo (figura 2). Se expresa gráficamente en forma de pirámide en la que la base, episodios de diarrea, incluiría también a los procesos atendidos solo con cuidados domiciliarios. Aunque se han aplicado las proporciones en su rango mayor (10 para consultas médicas y 5 para cuidados domiciliarios) probablemente se trate de una infravaloración del impacto real de la enfermedad, por haberse descrito en nuestro medio una mayor proporción de rotavirus en niños hospitalizados y por, al ser la incidencia de hospitalización más baja que en otros países europeos, probablemente la proporción de procesos con tratamiento ambulatorio sea mayor.

Un aspecto importante de la repercusión de la enfermedad es la gastroenteritis de origen nosocomial. El análisis de los estudios realizados en los distintos países ofrece una proporción de gastroenteritis nosocomial en el total de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de diarrea por rotavirus del 27 % en países desarrollados y del 32 % en países en vías de desarrollo. En nuestro país entre el 20 y el 50% de los casos hospitalizados se consideraban nosocomiales.

**Figura 2: Estimación de la repercusión anual de la enfermedad por rotavirus en menores de 5 años en nuestro país (número total de casos al año)**



### **1.4.3. Distribución de serotipos y genotipos**

Hasta hace unos años más del 90% de las cepas de rotavirus identificadas en todo el mundo pertenecían a cuatro combinaciones de VP7 y VP4: G1 P[8], G2 P[4], G3 P[8] y G4 P[8]. En una reciente revisión de 45.571 tipos de rotavirus identificados entre 1989 y 2003 en 52 países de 5 continentes estas cepas eran responsables del 88,5% de las diarreas por rotavirus en niños. Pero analizándolo por continentes las cuatro combinaciones anteriores representaban más del 90% de infecciones por rotavirus en América del Norte, Europa y Australia, mientras que en América del Sur y en Asia representaban solo el 68% y en África el 50%. La existencia de combinaciones menos frecuentes de VP7 y VP4 podría explicar en parte estas diferencias, pues al valorar aisladamente los tipos G el G1 fue siempre el predominante, las cepas G1-G4 incluían más del 97,5% de todas las infecciones por rotavirus en América del Norte, Europa y Asia; 89% en América del Sur; 83,5 % en África y 90,4 % en Australia.

Hay tipos G que están emergiendo claramente en los últimos años, así la frecuencia del genotipo G9, habitualmente detectado en asociación con P[8] o P[6], parece estar aumentando y representa ya el 4% del total de infecciones por rotavirus, por delante del G3 P[8] (3,4%), con lo que se convertiría en el cuarto genotipo más detectado globalmente. Se ha detectado su circulación en todos los continentes, 11% en el conjunto de América (1982-2003), 22% en la India (1986-2001) y en la temporada 2001-2002 fue el tipo G más prevalente en Australia (40.4%). En Europa se ha detectado en diversos países (Italia, Gran Bretaña, Francia, Albania, Holanda, Hungría, Alemania, Irlanda) a partir de 1990 y en España desde 1998.

Otros tipos G emergentes son el G 5 y el G 8. Hasta el momento el tipo G5 se ha detectado prácticamente solo en América del Sur (Brasil, Argentina y Paraguay), aunque su incidencia parece estar disminuyendo. En África el tipo G8 ha sido detectado frecuentemente desde mediados de los 90, constituyendo allí el cuarto genotipo más común (13%), mientras que prácticamente no se ha detectado fuera de este continente.

Se han observado hasta un 5% de combinaciones consideradas como inusuales, sobre todo en África (27%), Asia (14%) y Latinoamérica (11%). Podrían estar en relación con recombinaciones entre genotipos de diversos rotavirus humanos o entre rotavirus humanos y rotavirus animales, o incluso con transmisión directa de rotavirus de origen animal.

Se ha descrito el cambio en el serotipo predominante en un mismo lugar geográfico a lo largo de las distintas temporadas y en muchas regiones cada año circulan varios serotipos. El serotipo G1 se aísla en un número importante de casos, incluso cuando otros serotipos predominan en una determinada estación del año.

Todavía son escasos los estudios realizados en nuestro país caracterizando los rotavirus circulantes. Los desarrollados en Guipúzcoa, Madrid y Valencia han corroborado la prevalencia de los serotipos G1, 2, 3 y 4; con un predominio claro de G1 y G4, y un cambio en el serotipo predominante a lo largo de las distintas temporadas. En Madrid se ha detectado por primera vez en nuestro medio, y a lo largo de todos los años estudiados (1998-2002), el serotipo G9.

## 2. Vacunas

El hecho de que la alta morbilidad por rotavirus se mantenga independientemente de la mejoría en las condiciones higiénicas y sanitarias consolida a la vacunación como la mejor estrategia para prevenir la enfermedad.

### 2.1. DESARROLLO DE VACUNAS

Los estudios con vacunas frente al rotavirus se empezaron a desarrollar en 1982. El objetivo era reproducir la infección natural con la administración oral de un rotavirus vivo atenuado y prevenir así la enfermedad grave y la mortalidad con las infecciones posteriores.

Al no haber un marcador inmunológico específico de protección el parámetro de respuesta valorado en los estudios de eficacia ha sido la disminución en la incidencia de gastroenteritis por rotavirus en el grupo vacunado respecto al grupo control (tasa de eficacia relativa). La vía de administración oral plantea la posible interacción con otras vacunas administradas simultáneamente y con la lactancia materna, que puede interferir ya que contiene anticuerpos antirrotavirus IgA e inhibidores inespecíficos de la replicación viral.

Las primeras vacunas se basaron en el modelo jenneriano y utilizaron cepas de rotavirus animales, de más fácil crecimiento que las cepas humanas y naturalmente atenuadas. Los estudios iniciales utilizaron una vacuna de rotavirus bovina, monovalente y oral (RIT 4237) y ofrecieron



unos buenos resultados iniciales en Finlandia, pero una escasa respuesta en países en vías de desarrollo. A continuación se ensayaron las vacunas monovalentes de mono *rhesus* y humana (M37) de virus atenuados, con una gran variabilidad en los resultados atribuida a la falta de protección específica de la vacuna monovalente. Por ello, y para aumentar el espectro antigénico de la vacuna, se aplicó una modificación añadiendo la especificidad de los serotipos G más importantes en patología humana. Esto se consiguió mediante coinfección de cultivos celulares con cepas de rotavirus animales y humanos, obteniéndose nuevas cepas con segmentos de ARN procedentes de las dos cepas originales, y seleccionándose aquellas cuyo ARN contenía 10 segmentos del rotavirus animal y el que codifica la proteína vírica VP7, y por tanto determina el serotipo G, del rotavirus humano. Así surgió la segunda generación de vacunas, las llamadas vacunas resortantes o recombinantes.

La primera vacuna desarrollada fue la de rotavirus resortante *rhesus*-humano tetravalente, que incluía tres virus resortantes, correspondientes a los serotipos G1, G2 y G4 humanos, y una cepa de rotavirus del mono *rhesus* antigenicamente similar al serotipo G3 humano. Los estudios de eficacia en Finlandia, EE.UU. y Venezuela demostraron una disminución en la incidencia de gastroenteritis grave por rotavirus en un 70-90% de los niños vacunados, por lo que en Agosto de 1998 fue autorizada para su uso en EE.UU., siendo distribuida por el laboratorio Wyeth-Lederle con el nombre de RotaShield. Tanto el Comité Asesor de Vacunas (ACIP) del CDC como la Academia Americana de Pediatría recomendaron el uso rutinario de la vacuna en niños sanos. La pauta de administración era de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses y no se recomendaba el inicio de su administración más allá de los 6 meses por una mayor incidencia de fiebre con la primera dosis. Se indicaba la administración conjunta con la lactancia materna, a pesar de una disminución en la respuesta inmune, y con las vacunas habituales del calendario vacunal, incluida la polio oral, por haberse comprobado la efectividad de la vacuna en estos casos.

Los estudios de vigilancia de efectos adversos tras la vacunación sugirieron un aumento de riesgo de invaginación tras la vacunación frente al rotavirus, por lo que el CDC aconsejó en Julio de 1999 la suspensión temporal de la administración de la vacuna. El Comité Asesor de Vacunas (ACIP), basándose en la información científica disponible, con-

cluyó que la invaginación se daba con un aumento significativo de incidencia en las 2 semanas siguientes a la administración de la vacuna, por lo que en Octubre de 1999 excluyó dicha vacuna de la vacunación sistemática del lactante sano. Dicha suspensión fue indicada también por la Academia Americana de Pediatría. Simultáneamente los laboratorios Wyeth-Lederle suspendían la comercialización de la vacuna.

## 2.2. VACUNA E INVAGINACIÓN

El riesgo de invaginación atribuido a la vacuna *rhesus*-humano (RotaShield) parece menor de lo originalmente asumido. Inicialmente se estimó en 1 por 2.500 a 3.300 niños vacunados. La revisión posterior de las series de casos y de los estudios casos-control en las poblaciones vacunadas determinó una incidencia de 1 por 4.700 a 1 por 9.500, incidencia que aumentaba 20 veces entre los día 3 y 14 de la administración de la primera dosis. El análisis de las altas hospitalarias en los estados donde se había administrado la vacuna mostró una ligera disminución en la hospitalización por invaginación en menores de 1 año, aunque si se consideraba la edad de administración de la vacuna (2-5 meses) se observaba un discreto aumento en la incidencia de invaginación. Se establecía el riesgo en 1 en 32.00 niños vacunados. Un dato importante en el riesgo es la edad, así la mayor incidencia de invaginación en niños no vacunados se da entre los 4 y 9 meses de edad y el 80% de los casos de invaginación detectados en niños vacunados se dio en los que recibieron la primera dosis a una edad igual o mayor de 3 meses. La influencia de la edad implicaría no iniciar la vacunación más allá de los 3 meses de edad.

En la actualidad se reconoce la invaginación tras la administración de RotaShield como un efecto adverso infrecuente (1 por 11.000 vacunados), lo que hace que los estudios de seguridad de futuras vacunas deban incluir un mínimo de 60.000 sujetos para detectar un riesgo de esa magnitud. Además la invaginación parece formar parte del espectro de enfermedad gastrointestinal producida por la vacunación, ya que la revisión de efectos adversos sugiere también una asociación de fiebre, diarrea, sangre en heces, dolor abdominal y deshidratación.

Es discutida la posible asociación de la infección natural con la invaginación intestinal. En estudios aislados no controlados se ha detectado presencia de rotavirus en el 3 y el 40% de heces de niños con inva-

ginación intestinal, no comprobándose en otros estudios con grupo control. Recientemente se ha descrito en un estudio casos control la presencia de linfadenopatía y aumento en el grosor de la pared del íleon distal en pacientes con enfermedad por rotavirus, lo que constituiría un posible mecanismo por el que la infección natural podría producir invaginación. El argumento más consistente en contra de la relación entre la infección por rotavirus y la invaginación es la ausencia de un aumento en la incidencia de esta patología durante los picos epidémicos de infección por rotavirus.

### 2.3. VACUNAS EN ESTUDIO

En la actualidad están en fase de desarrollo varias vacunas orales de virus vivos atenuados (tabla 2) y dos de ellas están incluidas en estudios clínicos a gran escala en fase III.

#### *Vacunas recombinantes*

**Cepa bovina WC3:** La segunda vacuna recombinante desarrollada ha sido la de rotavirus resortante bovino-humano. Los estudios iniciales utilizaron una cepa recombinante (WI79-9) con el segmento genómico VP7 correspondiente a una cepa de rotavirus humano (WI79) con especificidad G1 y el resto de segmentos genómicos de la cepa bovina WC3, con especificidad G6. Los estudios piloto realizados en EE.UU. ofrecieron una gran seguridad y eficacia. Los estudios de inmunogenicidad han demostrado la necesidad de administrar tres dosis para conseguir una respuesta significativa de anticuerpos neutralizantes frente a VP7. Para proporcionar protección frente a los tipos G más comunes se desarrolló una vacuna cuadrivalente que usa la cepa de rotavirus bovino WC3 y contiene cuatro cepas recombinantes que expresan la proteína de superficie VP7 de los rotavirus humanos de los serotipos G1, G2 y G3 y la proteína VP4 del rotavirus humano correspondiente al serotipo P1A genotipo P[8]. Los estudios de eficacia (tabla 3) realizados en EE.UU. con tres dosis han demostrado una protección del 75% frente a cualquier diarrea por rotavirus y del 100% frente a la diarrea grave por este agente. No se administraron otras vacunas simultáneamente. Respecto a la seguridad los niños vacunados presentaron en los siguientes 14 días a la administración de la vacuna una incidencia de fiebre, irritabilidad, vómitos o diarrea similar a la observada en el grupo control con placebo. La

**Tabla 2: Vacunas antirrotavirus en desarrollo**

Tipo de vacuna	Laboratorio	Composición	Fase desarrollo
<b>Recombinantes</b>			
Rotavirus humano-simio	Wyeth Ayerst RotaShield	Tetravalente humano-simio G1-G4	Comercializada en EE.UU. desde 1998, comercialización suspendida en 1999 <sup>(1)</sup>
Rotavirus humano-bovino (pentavalente)	Merk RotaTeq	G1 x WC3 G2 x WC3 G3 x WC3 G4 x WC3 P1A[8]x WC3	Fase III
Rotavirus humano-bovino (cuadrivalente)	NIH (EE.UU.)	G 1 x UK G2 x UK G3 x UK G4 x UK	Fase II
<b>Monovalentes</b>			
Rotavirus humanos RIX 4414	GlaxoSmithKline Rotarix	G1 P1A [8]	Comercializada en México, República Dominicana y Kuwait. Estudios en Fase III en otros países
Rotavirus neonatales 116E (India) I321 (India) RV3 (Australia)	Bharat Biotech Bharat Biotech Universidad de Melbourne	G9 P[11] G10 P[11] G3 P[6]	Fase I Fase I Fase II
Rotavirus de cordero LLR	Lanzhou Institute of Biomedical Products	G10 P[12]	Comercializada en China desde 2000

(1) Los derechos de esta vacuna han sido transferidos posteriormente a los laboratorios BIOVIR, Minneapolis, MN.

comparación con la vacuna *rhesus*-humano demuestra una menor reatogenicidad en la bovino-humana, probablemente en relación con una menor replicación a nivel intestinal del rotavirus bovino. Este hecho podría ser importante respecto al riesgo de invaginación intestinal, que teóricamente sería menor, pero hacen falta para documentarlo estudios clínicos muy amplios.

La versión pentavalente de esta vacuna (RotaTeq) incorpora una quinta cepa con la especificidad G4. Está siendo valorada en un gran

**Tabla 3: Estudios de eficacia de las vacunas en fase III**

Vacuna	Lugar de estudio	Número niños		Edad administración	Eficacia	
		Vacuna	Placebo		Diarrea RV	Diarrea grave RV
Rotavirus humano RIX 4414 (Rotarix)	Finlandia	270	135	2 y 4 meses	73%	90%
	Latinoamérica	1.618	537	2 y 4 meses	70%	86%
	Asia (Singapur)	1.811	653	3 y 4 meses	No evaluable	No evaluable
Rotavirus humano-bovino WC3 (cuadrivalente)	Estados Unidos	218	221	2, 4 y 6 meses	75%	100%

estudio de eficacia y seguridad con 68.000 sujetos de 12 países, principalmente EE.UU. y Finlandia, para excluir cualquier problema asociado de invaginación. Aunque parece inminente su comercialización en los próximos años, queda pendiente el validar su capacidad de protección frente a los tipos emergentes G9, G5 y G8; así como la posible interacción con el resto de vacunas y la eficacia en países con bajos ingresos económicos, ya que prácticamente todos los estudios han sido realizados en EE.UU.

**Cepa bovina UK:** Una tercera vacuna cuadrivalente en desarrollo en EE.UU. utiliza la cepa bovina UK e incluye cuatro cepas de rotavirus recombinantes humano-bovinos con especificidad para los serotipos G1, G2, G3 y G4. Los estudios realizados comprueban su tolerancia e inmunogenicidad, aunque la respuesta de anticuerpos neutralizantes está dirigida principalmente a la cepa bovina.

### ***Rotavirus humanos***

**Cepa RIX4414:** La segunda vacuna con estudios en fase III, comercializada en Méjico desde enero de este año, es una vacuna monovalente (Rotarix) que incluye los antígenos VP7 y VP4 más frecuentes en patología humana. La cepa inicial (89-12), un rotavirus humano con especificidad G1 P1A[8] aislado de un niño con gastroenteritis, fue atenuada por pases en cultivos celulares. Los estudios realizados en EE.UU. mostraron una eficacia del 89% frente a cualquier diarrea por rotavirus y del 100% frente a diarrea grave. Se observó una discreta reactividad en niños de 3 a 5 meses, con mayores efectos adversos (fiebre y diarrea) que en

el grupo placebo. Posteriormente esta cepa fue clonada y pasada por cultivos de células Vero obteniéndose la cepa vacunal RIX4414, menos reactógena que la cepa original. Los estudios clínicos realizados en Finlandia, Latinoamérica (Brasil, Méjico y Venezuela) y Asia (Singapur) con dos dosis mostraron una eficacia del 70-73% frente a cualquier diarrea por rotavirus y del 86-90% frente a la diarrea grave (tabla 3). En el estudio asiático la baja incidencia de gastroenteritis por rotavirus en el periodo de estudio hizo imposible la valoración de la eficacia vacunal. En estos estudios se observó una incidencia de efectos adversos similar al grupo control, y menor que con la cepa original. La mayor incidencia de fiebre se dio en el estudio latinoamericano, en relación con la administración conjunta de la vacuna antipertusis de célula entera. La utilización de una escala de gravedad distinta a la aplicada en los estudios realizados con la vacuna cuadrivalente recombinante hace que no sean del todo comparables sus tasas de eficacia.

En el estudio finlandés el tipo G predominante durante el tiempo de estudio fue el G1, con lo que no se pudo evaluar la existencia de inmunidad cruzada. En el estudio latinoamericano la vacuna fue igual de eficaz frente a las gastroenteritis por el tipo G1 que frente a las producidas por otros tipos no G1, principalmente G9, lo que implica que la vacuna induce una protección cruzada frente a otros tipos circulantes.

Respecto a la interferencia con otras vacunas en el estudio latinoamericano y asiático se administró la vacuna junto con el resto de vacunas sistemáticas, excepto con la polio oral en el caso de Latinoamérica (polio inactivada en el asiático), no observándose interferencia con ninguno de los antígenos administrados.

Los estudios en fase III han incluido más de 63.000 sujetos en 11 países de Latinoamérica y en Finlandia para detectar cualquier riesgo asociado de invaginación, aunque al tratarse de un rotavirus humano parece más improbable esta complicación. Un problema potencial con esta vacuna es, como con cualquier virus humano atenuado, la posibilidad de revertir a una forma virulenta durante la replicación en el niño infectado o después de la diseminación a contactos.

**Cepas neonatales:** Su utilización como vacunas se basa en el hecho de que algunas cepas de rotavirus producen infecciones asintomáticas en recién nacidos, infecciones que producen protección frente a la enfermedad posterior. Estas cepas neonatales podrían ser natural-

mente menos virulentas. En la actualidad hay tres cepas en estudios fase I y II, dos de ellas en la India y una tercera en Australia. En uno de los estudios con ésta última se ha descrito enfermedad por rotavirus en el 50% de receptores de vacuna y del grupo control, sin desarrollar respuesta serológica.

### ***Rotavirus de cordero***

La vacuna que incluye una cepa de rotavirus de cordero (LLR), atenuado por pases en cultivos, está comercializada en China desde el año 2000, para uso exclusivo allí. Hasta recientemente era la única comercializada. Los estudios realizados han demostrado que es segura e inmunogénica, con 61% de respuesta de anticuerpos neutralizantes en vacunados, pero hasta el momento no han sido publicados resultados de estudios de eficacia.

### ***Futuras vacunas***

La búsqueda de una mayor efectividad, sobre todo en países en vías de desarrollo, ha llevado a la elaboración de nuevas vacunas. Se han planteado varias modificaciones en las vacunas de segunda generación, como la encapsulación de partículas víricas o el uso de otras vías de administración, como la intranasal. Así mismo se están investigando vacunas de tercera generación que incluyen el desarrollo de partículas sin ARN viral (VLPs) con los antígenos mayores del rotavirus y vacunas de ADN plasmídico, que codificaría proteínas víricas específicas. Lo costoso de su producción hace que sea difícil considerarlas como un futuro para países de bajos ingresos.

## **2.4. INDICACIONES. REPERCUSIÓN DE LA VACUNACIÓN**

La suspensión en 1999 de la primera vacuna comercializada supuso, de alguna forma, un enlentecimiento en el progreso hacia una vacuna frente a rotavirus eficaz y segura, pero también trajo consigo una mayor concienciación a todos los niveles de la importancia y repercusión de la enfermedad por rotavirus en la infancia. Por ello en los últimos años la Organización Mundial de la Salud, la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI) y el Programa para Tecnología Apropiable para la Salud (PATH), entre otras agencias internacionales,

han considerado el desarrollo y la introducción de una vacuna frente a rotavirus como uno de sus objetivos prioritarios, creándose un Programa de Vacunas contra el Rotavirus, cuyo principal objetivo es acelerar la disponibilidad de vacunas económicamente accesibles cuyo uso resulte apropiado en los países en desarrollo.

El futuro de las vacunas antirrotavirus es prometedor. Los estudios de eficacia, seguridad e inmunogenicidad con dos dosis de vacuna de rotavirus humano monovalente (Rotarix) y tres dosis de vacuna recombinante bovino-humana pentavalente (RotaTeq) permiten considerar su próxima disponibilidad. Ambas están incluidas en estudios clínicos a gran escala en fase III, la primera principalmente en países en vía de desarrollo y la segunda en países industrializados. Estos estudios son fundamentales para evaluar la seguridad respecto al riesgo potencial de invaginación. La vacuna monovalente ha sido ya comercializada en algunos países de Latinoamérica, planteándose una posterior aprobación por la FDA.

La valoración de un programa de vacunación implicaría el establecimiento previo de un sistema de vigilancia de rotavirus, para establecer la carga real de la enfermedad atribuible a la infección en un determinado país o zona geográfica. A largo plazo este sistema serviría para valorar la repercusión de la vacuna. Para ello el Departamento de Vacunas y Productos Biológicos de la Organización Mundial de la Salud ha elaborado un protocolo genérico para la vigilancia hospitalaria de la gastroenteritis por rotavirus en la edad pediátrica, que incluye también una encuesta sobre la utilización de servicios sanitarios por este proceso.

Así mismo es fundamental un programa de vigilancia de incidencia de invaginación y otros efectos adversos tras la distribución de cualquiera de las vacunas, pues se cuestiona si esta complicación fue específica de la vacuna rhesus-humano o puede ocurrir con cualquier vacuna. Dicho programa tendría que incluir datos sobre la epidemiología de la invaginación previa a la vacunación en los distintos países

El mayor impacto de la vacunación se dará, presumiblemente, en países en desarrollo, donde la repercusión de la enfermedad es mayor y donde el objetivo primario de la vacuna es la prevención de muertes. En países desarrollados el objetivo es la prevención de la enfermedad grave y de los costes médicos y sociales asociados. Un beneficio secundario sería la prevención de la enfermedad por rotavirus de origen nosocomial.



Aplicando las tasas de eficacia de los estudios realizados se puede estimar que un uso generalizado de la vacuna podría prevenir al año a escala mundial alrededor de 400.000 fallecimientos en menores de 5 años, la mayoría en países con bajos ingresos, 1.8 millones de hospitalizaciones y más de 17 millones de consultas médicas por este motivo. En nuestro país se podría estimar una reducción anual mínima de 2.000-3.800 ingresos en niños menores de 5 años y 16.000-30.000 consultas médicas. En este último apartado habría que considerar el aumento en las consultas médicas por las reacciones adversas a la vacunación.

Dada la diversidad en la distribución de los tipos G y P, con varios serotipos circulando simultáneamente en la comunidad, es fundamental que la vacuna genere inmunidad heterotípica y que los estudios de vacunación incluyan una vigilancia de los tipos de rotavirus circulantes, por la posible emergencia de nuevas cepas en población vacunada.

Finalmente, al ser el objetivo de estas vacunas el prevenir la enfermedad grave, en países industrializados como el nuestro en los que dicha enfermedad no conlleva mortalidad sino consumo de recursos, serán los estudios coste-efectividad los que decidan su incorporación a los programas de vacunación.

## **Bibliografía**

- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention of Rotavirus disease: Guidelines for use of Rotavirus vaccine. *Pediatrics* 1998; 102: 1483-91.
- Aristegui J. Vacunas en investigación y desarrollo: Rotavirus. En: *Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica*. Ciclo Editorial S.L., Bilbao 2004; 761-74.
- Bines JE. Rotavirus vaccines and intussusception risk. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:20-25.
- Bresee J, Parashar U, Holman R, Gentsch J, Glass R, Evanoff B et al. Generic Protocols: hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and community based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. WHO publication 2002; WHO/V&B/02.; 15:1-67.

- Bresee J, Fang Z-Y, Wang B, Nelson EAS, Tam J, Soernato Y et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 988-95.
- Buesa J, de Souza CO, Asensi M, Martinez C, Prat J, Gil MT. VP7 and VP4 genotypes among rotavirus strains recovered from children with gastroenteritis over a 3-year period in Valencia, Spain. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 501-6.
- 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.
- Cilla G, Perez-Trallero E, López-Lopategui MC, Gilsetas A, Gomáriz M. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Guipúzcoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 677-83.
- Cilla G, Perez-Trallero GE, Pineiro LD, Iturzaeta A, Vicente D. Hospitalizations for Rotavirus gastroenteritis in Gipuzcoa (Basque country), Spain. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 834-5.
- Clark HF, Bernstein D, Dennehy P, Offit P, Pichichero M, Treanor J et al. Safety, efficacy and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004; 144: 184-90.
- Clark HF, Lawley D, Shrager D, Jean-Guillaume D, Offit PA, Whang SY et al. Infant immune response to human rotavirus serotype G1 vaccine candidate reassortant WI79-9: different dose response patterns to virus surface proteins VP7 and VP4. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 206-11.
- De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, Salinas B, Pérez-Schael I, Ruiz-Palacios GM et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S179-82.
- Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an update. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 88-92.
- Eichelberger MC, Sperber E, Wagner M, Hoshino Y, Dudas R, Hodgins V et al. Clinical evaluation of a single oral dose of human-bovine (UK) reassortant rotavirus vaccines Wa x UK (P1A[8],G6) and Wa x (DS-1 x UK) (P1A[8],G2). *J Med Virol* 2002;66:407-16.

- Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004; 22: S49-54.
- Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martin M, Oyagüez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine* 2004; 22: 2221-25.
- Glass RI, Bresee JS, Parashar UD, Jiang B, Gentsch J. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *Lancet* 2004; 363: 1547-50.
- Hsu VP, Staat MA, Roberts N, Thieman C, Bernstein DI, Bresee J et al. Use of active surveillance to validate international classification of diseases code estimates of rotavirus hospitalisations in children. *Pediatrics* 2005; 115: 78-82.
- Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America. Anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16:371-7.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
- Robinson CG, Hernanz-Schulman M, Zhu Y, Griffin MR, Gruber W, Edwards KM. Evaluation of anatomic changes in young children with natural rotavirus infection: is intussusception biologically plausible? *J Infect Dis* 2004; 189: 1382-1387.
- Román E. Rotavirus: Epidemiología y vacunación. En: Camping M; Moraga FA (Eds). *Vacunas* 1998; Prous Science, S.A., Barcelona 1998; 135-144.
- 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.
- Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Román E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a four-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1609-13
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15:29-56.

- Velazquez FR, Luna G, Cedillo R, Torres J, Munoz O. Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S173-8
- Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng S-Q, Szakal ED, Delem A et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-43.
- Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Espo M, Lebcq E, Forster J et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004; 22: 2836-42.
- Visser L, Cano R, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of Rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to Rotavirus. *Acta Paediatr* 1999 (Suppl 426); 88: 72-6.
- Widdowson M-A, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 26-31.

## 10.c. VACUNA ANTIPAPILOMAVIRUS HUMANO PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX

JOSÉ GARCÍA-SICILIA LÓPEZ E IZASKUN DORRONSORO MARTÍN

En las últimas décadas, el mayor control ginecológico (citología y/o colposcopia) junto con el apoyo de técnicas de biología molecular, han permitido comprobar el aumento en la prevalencia de infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tanto en sus manifestaciones clínicas, como en sus formas silentes, demostrándose su presencia en más del 99% de los cánceres de cérvix uterino y en una gran parte de lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior (TGI).

El papel oncogénico de ciertos tipos de VPH ha sido confirmado además, mediante estudios epidemiológicos basado en técnicas moleculares que han demostrado el papel causal del VPH en el desarrollo posterior de cáncer de cervix. Por lo tanto, hoy en día se acepta que el cáncer de cervix se debe a una infección de transmisión sexual. Este hecho, unido a que la población “diana” ideal para la profilaxis mediante la vacunación, que se espera que esté disponible a muy corto plazo, sean las niñas pre y adolescentes, justifican la inclusión de dicha vacuna en este manual, eminentemente pediátrico.

### Agente etiológico

Los VPH, de la familia *Papovaviridae*, son virus pequeños, de ADN, circulares con una cápside cuya estructura comparten más de 100 tipos conocidos hasta el momento. Se componen de varios genes de 2 tipos: 8 genes de expresión temprana (E1-E8) que expresan proteínas responsables de la regulación y replicación y 2 genes de expresión tardía (L1, L2) que codifican las proteínas de ensamblaje de la cápside. La región genómica LCR controla la expresión de los genes E6 y E7, de especial interés para la oncogénesis.

La secuencia de los genes de expresión temprana es muy diferente entre los distintos tipo de VPHs, mientras que la de los de expresión tardía, principalmente los L1, es compartida por todos ellos.

Unos 40 tipos de VPH se han aislado en lesiones de TGI y de 15 a 20 en carcinomas, los que denominamos de alto riesgo oncogénico (HPV-AR) a diferencia de los de bajo riesgo (HPV-BR), entre los que se encuentran:

HPV - BR : 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81

HPV - AR : 16, 18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82

Los VPH 16 se asocian en un 50 % a canceres epidermoides de cérvix, 30% a adenocarcinomas y 80% de lesiones preinvasoras.

El VPH 18 se asocia a un 25% de canceres de cérvix, principalmente adenocarcinomas agresivos y no a lesiones preinvasoras.

## Epidemiología de la infección por VPH

En el mundo, entre 2% y 20% de mujeres (hasta 40% en edades de mayor actividad sexual) portan el VPH en cervix uterino, con el riesgo potencial de evolución a la persistencia y posible desarrollo de cáncer.

La prevalencia de ADN viral en la población española, entre 3% y 6%, (unas 700.000 - 1.400.000 mujeres) es una de las más bajas de Europa, lo que concuerda con una de las más bajas incidencias mundiales de cáncer de cervix.

La transmisión se realiza por vía sexual en la práctica totalidad de las infecciones por VPH, por contacto epitelial de zonas de roce, favorecida por factores de riesgo entre los que se encuentran: la precocidad en el inicio de actividad sexual y la promiscuidad propia o del compañero sexual (habitual o casual), riesgo que disminuye si está circuncidado. Es la enfermedad de transmisión sexual mas frecuente, con un pico de prevalencia máxima entre 20 y 25 años.

No se ha confirmado que los métodos de barrera ofrezcan mucha seguridad ni que la mejor higiene genital influya realmente.

Los riesgos de transmisión vertical o de infección del recién nacido de madre portadora, son muy bajos.

## **Evolución biológica del VPH**

Introducidos en las células basales del epitelio pueden permanecer en forma latente o aprovechar la evolución progresiva de diferenciación celular, expresando sus genes paralelamente a la maduración epitelial. Inicialmente los genes tempranos y, ya en las capas superficiales más diferenciadas, los tardíos, sintetizan proteínas L1 y L2 que generan la cápside y ensamblaje de partículas virales que van a reiniciar el proceso.

En ocasiones, diversos factores, principalmente inmunitarios, permiten que tras un periodo largo de persistencia, el ADN viral latente se integre en el genoma celular, bloqueando proteínas como la p53 y la Rb dando lugar a un crecimiento y diferenciación anormales del epitelio que, con subsecuentes errores genéticos, van a ser el origen de la transformación oncogénica.

## **Reacción inmunológica**

Inmediato a la primoinfección se produce la respuesta inespecífica, innata, para impedir su progresión.

Las células de Langerhans y los queratinocitos del epitelio, fagocitan las partículas virales y presentan el antígeno a T-linfocitos CD4+ que, activados evolucionaran a linfocitos Th los cuales evolucionarán hacia la vía Th-1 (si predominan las interleuquinas tipo IL-12) activando linfocitos T-CD8+ citotóxicos específicos, IL-2 e IF-gamma (que van a actuar frente a la infección establecida), o bien hacia la vía Th-2 (en ausencia de expresión de IL-12) activándose linfocitos B que, tras diferenciarse en células plasmáticas, generaran anticuerpos específicos frente a las proteínas virales, expresándose IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, que en conjunto impedirán el establecimiento de la infección, de origen externo, en sucesivas oportunidades.

## **Oncogénesis**

La persistencia de la infección latente y la posibilidad de reactivación con capacidad citopática, va a depender de las condiciones celulares del huésped.

Las células epiteliales infectadas activan un mecanismo de defensa, en el que destacan las proteínas p53 y Rb, encargadas de dirigirlas hacia

una muerte programada por apoptosis, frente a las que los genes E6 y E7 de los HPV-AR transcriben la síntesis de proteínas E6 y E7 encargadas de bloquearlas, permitiendo la evolutiva progresión de células con fenotipo neoplásico.

## VPH y cáncer de cervix

Entre el 80-90% de las mujeres resuelven su infección, cuya duración media, para los HPV - AR, es de alrededor de 8 meses dejando, tras su resolución, un nivel de protección frente a HPVs del mismo tipo.

Para generar un cáncer de cervix se precisarán entre 10 y 15 años de infección subclínica o latente (objetivables tan solo por colposcopia-citología o por determinación de ADN, respectivamente).

A pesar de que se considere al VPH como causa necesaria de virtualmente todos los casos de cáncer de cervix, existen otros factores asociados que pueden ser determinantes de progresión como, el hábito tabáquico, la multiparidad, la anticoncepción oral prolongada, factores genéticos, características específicas del virus y la coinfección por *Chlamydia trachomatis* o VHS2 o VIH.

La clasificación de las lesiones premalignas y su nomenclatura ha ido variando en las últimas 5 décadas, en la forma que se resume en la tabla 1.

**Tabla 1**

DISPLASIA	(CIN) NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL	(SIL) LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL	INFECCIÓN HPV
			(ASC-US) ATIPIA CEL. ESCAMOSAS SIGNIFICADO INDETERMINADO
LEVE	CIN-1	(LSIL) SIL Bajo grado	(LSIL)
MODERADA	CIN-2	(HSIL) SIL Alto grado (auténticos cambios pre- malignos generalmente por HPV de alto riesgo)	(HSIL)
GRAVE	CIN-3		(ASC-H) ATIPIA DE CEL. ESCAMOSAS SIN PODER DESCARTAR HSIL
CARCINOMA IN SITU			(AGC) ATIPIA DE CEL. GLANDULARES (AIS) ADENOCARCINOMA IN SITU



La evolución hacia la génesis de estas lesiones se esquematiza en la figura 1.

**Figura 1. Historia natural de la infección cervical por VPH**



## **Incidencia del cáncer de cervix**

El 20% de los tumores femeninos, en todo el mundo, es de localización genital (excluyendo los de mama) cifra que, en España viene a ser del 16% debido a ésta menor incidencia del cáncer invasor de cervix, cuya tasa anual es de 7,2/100.000 mujeres, con algo menos de 2.000 nuevos casos/año y una mortalidad de aproximadamente la mitad.

Anualmente aparecen alrededor de 400.000 a 500.000 nuevos casos, falleciendo mas de 200.000 mujeres (unas 650 diariamente), el 80% de ellas en países en vías de desarrollo, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer.

## **Estrategias para la prevención del cáncer de cervix**

El empleo de la técnica de Papanicolau (citología cervical) para detectar precozmente las lesiones precancerosas cervicales ha reducido drásticamente la incidencia de cáncer de cervix en los últimos 40 años. Sin embargo, los programas de cribado cervical son costosos y difíciles de establecer de forma sistemática, aún en los países desarrollados. La

posibilidad de una vacunación profiláctica frente a la infección por papilomavirus constituye una nueva estrategia de prevención frente al cáncer de cérvix.

Hasta el momento el desarrollo de vacunas se ha centrado en la proteína estructural L1 y en técnicas de ingeniería genética que permiten su expresión. Curiosamente la proteína L1 puede auto-ensamblarse y formar partículas similares al virus (*virus-like particles* o VLPs) cuando es expresada en células eucariotas. Estas VLPs no sólo se asemejan morfológica y antigénicamente a los viriones nativos sino que además son capaces de inducir concentraciones de anticuerpos que pueden prevenir la infección por los “auténticos” VPH.

Diferentes modelos animales sugieren que la inmunidad frente al VPH es, en general, tipo-específica. El fenómeno de protección cruzada se observa sólo con los tipos de virus más emparentados. No parece que exista reactividad cruzada entre los dos tipos de VPH más frecuentemente asociados con el cáncer de cérvix, el VPH-16 y el VPH-18. Por tanto, una vacuna de VLPs eficaz en la prevención del cáncer de cérvix requeriría al menos VLPs del VPH-16 y del VPH-18. El VPH-16 está filogenéticamente relacionado con los VPH-31, 33, 35, 52, 58 y 67 y el VPH-18 con los VPH-39, 45, 59, 68 y 70. Es posible que pueda obtenerse una protección adicional frente a otros VPH de AR con una vacuna bivalente VPH-16 y VPH-18.

## Vacunas anti-Papilomavirus en desarrollo

Actualmente los laboratorios GlaxoSmithKline y Merck están desarrollando dos vacunas profilácticas de subunidades basadas en la proteína de la cápside L1 que, en principio, estarían indicadas para la inmunización de mujeres a partir de los 9-10 años. Ambas vacunas se encuentran en la fase III del desarrollo clínico y se espera que puedan ser comercializadas en dos o tres años.

Los laboratorios GlaxoSmithKline están trabajando con una vacuna de VLPs de los VPH-16 y 18 que podría llegar a prevenir el 70% de los carcinomas de cérvix. Por su parte, los laboratorios Merck están desarrollando una vacuna de VLPs que además de los VPH-16 y 18, incluye los tipos 6 y 11 implicados en el desarrollo de los condilomas genitales. Sus respectivas composiciones se detallan en la tabla 2.

**Tabla 2. Vacunas antipapilomavirus en desarrollo**

Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck
Principio activo	VLPs: 16, 18 (20, 20 mcg)	VLPs: 16, 18, 6, 11 (20, 40, 40, 20 mcg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	500 mcg Al (OH) <sub>3</sub> y 50 mcg MPL	225 mcg Al (PO <sub>4</sub> )
Indicación	Cáncer de cérvix	Cáncer de cérvix y condilomas
Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular

Ambas vacunas contienen sales de aluminio con un efecto adyuvante limitado e inducen fundamentalmente una respuesta Th1. La vacuna de GlaxoSmithKline contiene además un adyuvante nuevo, el 3-deacil monofosforil lípido A (MPL), un derivado detoxificado de un lipopolisacárido de *Salmonella minnesota*. La combinación de las sales de aluminio con el MPL ha demostrado un incremento importante de la respuesta humoral y un estímulo de la inmunidad Th1. El estímulo de la respuesta Th1 podría ser relevante para la protección frente a la infección por VPH pues este tipo de respuesta juega un papel importante en el aclaramiento de las infecciones virales.

Esta vacuna bivalente VPH-16 y 18 ha demostrado una eficacia del 91,6% frente a la infección transitoria y de un 100% frente a la infección persistente en un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 1113 mujeres de edades comprendidas entre 15 y 25 años a las que se siguió durante 27 meses y que se llevó a cabo en EE.UU., Canadá y Brasil (Harper y cols, 2004). La vacunación indujo una respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y 18 unas 100 veces superior a la respuesta humoral inducida tras la infección natural. Por otra parte, la vacunación demostró protección completa frente al desarrollo de CIN asociadas con infección persistente por VPH-16 y/o 18 además de resultar segura y bien tolerada. Este estudio constituye la primera evidencia clínica de protección de una vacuna antipapilomavirus frente a los tipos de VPH 16 y 18. Dos años antes Koutsky y cols demostraron una eficacia

del 100% frente a la infección persistente por VPH-16 utilizando una vacuna monovalente VPH-16 de los laboratorios Merck en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 2392 mujeres de EE.UU. entre 16 y 23 años y a las que se siguió una media de 17 meses tras completar la pauta de vacunación de tres dosis. La eficacia de la vacuna bivalente no sólo frente al VPH-16 sino también frente al VPH-18 es especialmente importante ya que como se ha señalado el tipo 18 se relaciona más frecuentemente con el adenocarcinoma de cérvix, más difícil de detectar con la técnica de Papanicolau.

La vacunación antipapilomavirus abre la puerta a algunos interrogantes que como pediatras debemos empezar a plantearnos. ¿Cuándo y cómo deben introducirse estas vacunas en el calendario de vacunaciones de modo que se garanticen elevadas coberturas en los adolescentes antes del inicio de las relaciones sexuales?. ¿Deben vacunarse sólo las mujeres o también los varones?. ¿Serán necesarias dosis de refuerzo? Mientras las respuestas llegan, esperemos que los prometedores resultados expuestos se confirmen con los datos de los estudios actualmente en marcha de modo que dispongamos muy pronto de esta vacuna.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ariñez, MC, Fernandez S, Mayo E, Mendoza N, Moran M. Vacunas del virus del papiloma humano: Prevención y tratamiento del cáncer de cérvix. *Pediatrica* 2003; 23 (7): 287-302.
- Bogaerts H. Cervical cancer and the pathway to prevention: The promise of an HPV vaccine. Actualización en vacunas 2005. de Juanes JR. Ed. 39-42.
- Bosch FX. El virus del papiloma humano y los tumores del tracto genital femenino. *Oncologia* 1996; 19 (4): 157-164.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796 -802.

- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63 -73.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89: 101 -105.
- Eiben GL, Da Silva DM, Fausch SC, Le Poole C, Nishimura M, Kast WM. Cervical cancer vaccines: recent advances in HPV research. *Viral Immunology* 2003, 16: 111-121.
- Galloway DA. Papilomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3: 469-475.
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604-615.
- Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer* 2003; 106: 896 -904.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
- Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 225-228.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr DR, Alvarez FB et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002, 347: 1645-1651.
- Lehtinen M, Paavonen J. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination. *Int. J of STD & AIDS* 2003; 14: 787-792.
- Muñoz, N, Bosch, FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348: 518-527.

- Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127: 930 -934.
- Schiller JT, Davies Ph. Delivering on the promise: VPH vaccines and cervical cancer. *Nature Reviews* 2004; 2: 343-347.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Documentos de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2002.
- Stanley M. Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection. *Expert Rev. Vaccines* 2003; 2 (3): 381-389.
- Stanley M. Human papillomavirus vaccines. *Molecular therapeutics* 2002; 4 (1): 15-22.
- Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004; 189: 46-50.
- Tiersma ES, van der Lee ML, Peters AA, Visser AP, Jan FG, Garssen B et al. Psychosocial factors and the grade of cervical intra-epithelial neoplasia: a semi-prospective study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 603-10.



## Capítulo 11

### CALENDARIOS VACUNALES

GLORIA MATO CHAÍN Y ALBERTO MARIANO LÁZARO

### Introducción

#### DEFINICIÓN

Calendario de vacunación es la secuencia cronológica de vacunas que se administran sistemáticamente a toda la población en un país o área geográfica con el fin de obtener una inmunización adecuada en la población frente a las enfermedades para las que se dispone de una vacuna eficaz.

La edad de inicio de la administración de una vacuna depende de la capacidad de respuesta inmunitaria a ésta y del riesgo existente de exposición al agente infeccioso (que varía según la situación epidemiológica de la enfermedad). De manera general, se tiende a aplicar las vacunas sistemáticas a la edad más temprana en que éstas son realmente efectivas.

#### CRITERIOS PARA INTRODUCIR MODIFICACIONES EN EL PROGRAMA DE VACUNACIÓN

Los calendarios de vacunaciones sistemáticas no son estáticos, sino que se van modificando en función de la disponibilidad de nuevas vacunas y de la evolución de la situación epidemiológica de las diferentes enfermedades inmunoprevenibles.

En nuestro país, con coberturas de vacunación infantil superiores al 95% (en las series básicas de menores de 2 años), cualquier decisión de incorporar una nueva vacuna, o la introducción de modificaciones al programa de vacunación, deberá garantizar que las coberturas no van a verse afectadas, y que están basadas en criterios técnicos previamente definidos, de forma que las influencias sociales, mediáticas o políticas puedan ser minimizadas.

Una decisión técnica racional antes de introducir una nueva vacuna en el calendario de vacunación o introducir alguna modificación en el mismo, respecto a la pauta de administración o la combinación de vacunas, requiere conocer:

- La carga de la enfermedad que se previene con la vacuna.
- La inmunogenicidad, eficacia, efectividad y efectos poblacionales de la vacuna.
- La seguridad de la vacuna.
- El impacto de su introducción en el Programa de vacunación y en el sector sanitario.
- El coste de la incorporación de la nueva vacuna y de la implantación del programa.
- La percepción de la población y de los profesionales sanitarios.

Así mismo, una vez introducida en el calendario de vacunación, es necesario evaluar el impacto que produce en la epidemiología de la enfermedad y los cambios en la dinámica de la infección y, en base a ello, revisar periódicamente las estrategias de vacunación.

Por ello, todas aquellas enfermedades incluidas en el calendario de vacunación deberán ser objeto de vigilancia epidemiológica, lo que implica una revisión periódica de los protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y de las enfermedades incluidas en la lista de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Toda enfermedad frente a la que esté previsto vacunar, será incorporada en la Red, lo antes posible. La forma de notificación y la información necesaria puede variar a lo largo del tiempo, dependiendo de la enfermedad y de la fase en que se encuentre el objetivo a alcanzar: control, eliminación o erradicación.

## **Calendarios de vacunación sistemática en España**

Los inicios de la vacunación sistemática en España se sitúan a finales de 1963, con la implantación anual de la Campaña Nacional de vacu-



nación antipoliomielítica. Esta campaña tenía como objetivo vacunar a todos los niños entre 2 meses y 7 años con 2 dosis de la vacuna oral (Sabin) (VPO) con poliovirus 1, 2 y 3.

A principios de los años 60, la poliomielitis era una enfermedad frente a la cual la población se sentía vulnerable, además de ser percibida como grave, por las secuelas que dejaba. El impacto de las primeras campañas de vacunación, ofreciendo vacuna a toda la población infantil, fue espectacular sobre la incidencia de la enfermedad (reducción del 90% en la incidencia de la enfermedad). Tras estos resultados las autoridades sanitarias decidieron realizar campañas de vacunación dos veces al año.

Posteriormente, en 1965, se incorpora la vacuna frente a la difteria-tétanos-tos ferina (DTP) a las campañas de vacunación de poliomielitis. En 1975 se decide implantar el primer calendario de vacunación infantil, cuya finalidad era que las vacunaciones infantiles se realizaran de forma continuada, a medida que los niños alcanzaban la edad de administración de cada una de ellas, sin tener que esperar a que se organizara la campaña correspondiente ya que esto retrasaba, en algunos casos, el inicio de las vacunas y además se había detectado una tendencia a la disminución en la cobertura de vacunación alcanzada.

Este primer calendario presentaba tres dosis de VPO y DTP a los 3, 5 y 7 meses de edad, con una dosis de recuerdo con VPO y DT a los 15 meses, y con VPO y tétanos a los 6 y 14 años. También presentaba a los 20 meses la vacunación frente a la viruela.

Posteriormente, en 1978, se incluyó la vacuna frente al sarampión a los 9 meses de edad y se desarrollaron en las escuelas campañas de vacunación antirrubéolica en las niñas de 11 años para prevenir el síndrome de rubéola congénita.

En 1980, tras la erradicación de la viruela, se suprimió la vacunación frente a esta enfermedad.

En el año 1981 se modifica este calendario, introduciéndose la vacuna triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis) a los 15 meses de edad, en sustitución de la dosis de sarampión de los 9 meses.

En años sucesivos se van incorporando nuevas vacunas a este calendario vacunal. Entre 1988 y 1996 se producen una serie de cambios en el calendario de vacunación que se producen de forma desigual en

las diferentes Comunidades Autónomas (CCAA) consecuencia de las transferencias sanitarias. La Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, constituida en 1991, se convierte en un instrumento de cohesión y participación de las Comunidades Autónomas y ante la diversidad de calendarios de vacunación existentes, se realiza una propuesta de unificación a la Comisión de Salud Pública. Así, en 1995, el Consejo Interterritorial de Salud aprueba un calendario unificado de vacunación sistemática, que entraría en vigor en 1996, que engloba las diferentes opciones de las Comunidades Autónomas. Se sustituye la vacuna de la rubéola en niñas por una segunda dosis de triple vírica, ante la necesidad de reforzar la inmunidad alcanzada con la primera dosis y se incorpora en adolescentes la vacunación frente a hepatitis B a los 11 años.

En 1998 se incorpora la vacunación frente a *H. influenzae* tipo b tras estudios retrospectivos a nivel de Comunidad Autónoma y a nivel nacional, con el fin de conocer la incidencia de enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b. Además, se adelanta la segunda dosis de triple vírica entre los tres y seis años.

El aumento de casos de meningitis C iniciado en algunas CCAA a finales de 1997 y continuado en la temporada siguiente, en gran parte del país, motivó la incorporación en el calendario de vacunación en 2001 de la vacunación frente al meningococo C.

La Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en noviembre de 2003, acordó la última modificación existente hasta ahora, consistente en la sustitución de la vacuna de polio oral, por la inactivada, a partir de enero de 2004 (tabla 1).

En las diferentes Comunidades Autónomas (CCAA), antes del proceso de transferencias sanitarias, la vacunación sistemática venía determinada por el Ministerio de Sanidad y los calendarios citados. La descentralización sanitaria motivó que no exista un calendario vacunal unificado a nivel nacional, ya que las competencias sanitarias y sobre programas de vacunación dependen de cada Comunidad Autónoma.

La existencia de múltiples y diferentes calendarios en España no se justificaba desde un punto de vista sanitario, epidemiológico, social y/o económico. Actualmente, las diferencias entre los calendarios de las diferentes CCAA son prácticamente irrelevantes. Todas las CCAA contemplan en sus calendarios la administración de 6 dosis de vacuna frente a difteria y tétanos, 5 dosis de vacuna frente a tos ferina (excepto una que

**Tabla I. Calendario de vacunaciones recomendado.  
(Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2004)**

	2 m	4 m	6 m	12 m	15 m	18 m	3 a	4 a	6 a	10 a	11 a	13 a	14 a	16 a
<b>Poliomielitis</b>	VPI1	VPI2	VPI3			VPI4 <sup>1</sup>								
<b>Difteria-tétanos-ferina</b>	DTP1	DTP2	DTP3			DTP4			DTP5					Td <sup>2</sup>
<b>Hib</b>	Hib1	Hib2	Hib3			Hib4 (opcional)								
<b>SRP</b>					TV1 <sup>3</sup>				TV <sup>2</sup>			TV <sup>4</sup>		
<b>VHB<sup>5</sup></b>		VHB 3 dosis 0, 2 y 6 meses <sup>5</sup>										VHB 3 dosis		
<b>Meningitis Meningocócica C</b>	MC1	MC2	MC3 <sup>6</sup>											

- <sup>1</sup> Se puede contemplar la posibilidad opcional de una 5ª dosis que, en caso que se estime necesario, será administrada entre los 4-6 años de edad.
- <sup>2</sup> Se aconseja proceder a la revacunación cada 10 años.
- <sup>3</sup> En situación especial de riesgo una dosis a los 9 meses o antes.
- <sup>4</sup> Niños que no hayan recibido 2ª dosis antes de los 6 años.
- <sup>5</sup> Pueden considerarse otras pautas 0, 1 y 6 meses o 2, 4 y 6 meses, según CC.AA.
- <sup>6</sup> Para algunas vacunas comercializadas sólo se requieren 2 dosis (2, 4 meses).

*Fuente:* Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunaciones recomendado (2004). <http://www.msc.es>

administra 6 dosis), 4 ó 5 dosis de vacuna inactivada frente a la polio-mielitis, 4 dosis de vacuna frente a *H. influenzae* tipo b, 2 ó 3 dosis de vacuna conjugada antimeningocócica C y 3 dosis de vacuna frente a la hepatitis B (tabla 2).

## **Recomendaciones de calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría (2004-2005)**

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP), constituido en mayo de 1994, ha elaborado las últimas recomendaciones de calendario vacunal para el período 2005 (tabla 3).

Es importante destacar que la aparición de las nuevas vacunas combinadas posibilita la inmunización frente a cada vez mayor número de microorganismos mediante la administración de una sola inyección, facilitando la incorporación de nuevas vacunas al calendario vacunal. Por ello, la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda el empleo preferente de vacunas combinadas frente a la utilización de las vacunas monovalentes.

**Tabla 2. Calendarios vacunales 2004  
de las Comunidades Autónomas**

	0 m	1 m	2 m	4 m	6 m	15 m	18 m	3 a	4 a	6 a	11 a	12 a	13 a	14 a
<b>Andalucía</b> (mar/2004)	VHB	VHB (1-2 m)	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC*	DTPa Hib VPI SRP	-	SRP	-	DTPa	-	VHB-3d	-	Td
<b>Aragón</b> (ene/2004)	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP	VHB-3d SRP	-	-	Td
<b>Asturias</b> (jul/2004)	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	SRP	-	DTPa	-	-	Td VHB-3d	-
<b>Baleares</b> (mar/2004)	-	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP	VHB-3d SRP	-	-	Td
<b>Canarias</b> (mar/2004)	-	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	-	SRP	DTPa	VHB-3d SRP	-	-	Td
<b>Cantabria</b> (jun/2004)	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC*	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP	SRP	VHB-3d	-	Td
<b>Castilla y León</b> (ene/2004)	VHB	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP	SRP	VHB-3d	-	Td
<b>Castilla - La Mancha</b> (feb/2004)	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP	-	-	-	Td VHB-3d
<b>Cataluña</b> (mar/2004)	-	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	-	DTPa VPI (4-6 a) SRP	-	-	VHB-3d VHA-3d	-	Td (14-16 a)
<b>Ceuta</b> (ene/2004)	VHB	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC*	SRP VHA	DTPa Hib VPI	VHA (24 m)	-	DTPa SRP	SRP	-	VHB-3d VHA-3d	dTPa

Tabla 2. (cont.)

	0 m	1 m	2 m	4 m	6 m	15 m	18 m	3 a	4 a	6 a	11 a	12 a	13 a	14 a
<b>Melilla</b> (ene/2004)	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC*	SRP VHA (12 m)	DTPa Hib VPI VHA	-	SRP	DTPa	SRP	-	VHB-3d VHA-3d	Td
<b>Comunidad Valenciana</b> (may/2004)	VHB	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC*	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP	-	VHB-3d	-	Td
<b>Extremadura</b> (abr/2004)	VHB	VHB	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP VPI	-	-	VHB-3d	Td
<b>Galicia</b> (jul/2004)	VHB	VHB (1-2 m)	DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC*	SRP	DTPa Hib VPI	SRP	-	DTPa	-	VHB-3d	-	Td
<b>Madrid</b> (feb/2004)	VHB	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	-	DTPa SRP	-	VHB-3d	-	-	Td
<b>Murcia</b> (ene/2004)	-	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC*	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP	VHB-3d	-	-	Td
<b>Navarra</b> (mar/2004)	-	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC*	SRP	DTPa Hib VPI	-	-	DTPa SRP	-	-	VHB-3d	Td Var-2d
<b>La Rioja</b> (ene/2004)	-	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP	DTPa Hib VPI	SRP	-	DTPa	SRP	-	VHB-3d	Td
<b>País Vasco</b> (mar/2004)	BCG	-	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	VHB DTPa Hib VPI MeC	SRP (12 m)	DTPa Hib VPI	-	SRP	DTPa	-	-	VHB-3d	Td (16 a)

VHB: hepatitis B

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b

MeC: meningococo C

Td: tétanos y difteria de adulto (nueva Td de recuerdo cada 10 años)

BCG: tuberculosis

\* Dosis opcional según el preparado

DTPa: difteria, tétanos y tos ferina "acelular"

VPI: polio inactivada inyectable

SRP: sarampión, rubéola y paperas

VHA: hepatitis A

Var: varicela

Las vacunaciones que aparecen subrayadas representan pautas provisionales de rescate de los niños que, por su edad, no recibieron dichas vacunas con anterioridad a la entrada en vigor de los nuevos calendarios vacunales, o bien son seronegativos como en el caso de la varicela en Navarra.

Fuente: Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas (CAV).

**Tabla 3. Calendario vacunal 2005 de la Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas**

Vacunas	Edad (meses)							Edad (años)		
	0	2	4	6	12-15	15-18	24	3-6	11-12	13-16
Hepatitis B <sup>1</sup> (Madres HBsAg -)	VHB <sup>2</sup>	VHB <sup>2,3</sup>	VHB <sup>3</sup>	VHB <sup>2,3</sup>					VHB <sup>4</sup>	
Difteria, tétanos tos ferina <sup>5</sup>		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		DTPa <sup>12</sup>
Polio <sup>6</sup>		VPI	VPI	VPI		VPI				
H. influenzae b <sup>7</sup>		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C <sup>8</sup>		MC	MC	MC <sup>8</sup>	MC <sup>8</sup>					
Sarampión, rubéola, parotiditis <sup>9</sup>					TV			TV		
Varicela <sup>10</sup>					Var					Var <sup>10</sup>
Neumococo <sup>11</sup>		Pn7v	Pn7v	Pn7v	Pn7v					

<sup>1</sup> Se puede emplear dos pautas de vacunación:

- Con inicio al nacimiento y continuación a los 2 y 6 meses de edad.
  - Con inicio a los dos meses y continuación a los 4 y 6 meses de edad. Los hijos de madres AgHBs positivo deben recibir una dosis de vacuna junto con 0,5 ml de gammaglobulina antihepatitis B en sitios anatómicos diferentes y dentro de las primeras 12 horas de vida. La segunda dosis se administrará al mes de vida y la tercera a los 6 meses. En los casos de desconocimiento del HBsAg de la madre deberá administrarse la vacuna al nacimiento e investigarlo de manera que, en caso de ser positivo, pueda administrarse la gammaglobulina antihepatitis B en la primera semana de vida.
- <sup>2</sup> Pauta 0-2-6 meses de vacuna frente a hepatitis B.
- <sup>3</sup> Pauta 2-4-6 meses de vacuna frente a hepatitis B.
- <sup>4</sup> Vacunación a los 11-12 años pertenecientes a cohortes no vacunados en el primer año de vida. Se empleará la pauta 0-1-6.
- <sup>5</sup> Difteria, tétanos y pertusis acelular en todas las dosis. Administrar la quinta dosis a los 6 años.
- <sup>6</sup> Polio inactivada en todas las dosis. Son suficientes 4 dosis.
- <sup>7</sup> Vacuna conjugada frente a Haemophilus influenzae tipo b.
- <sup>8</sup> Vacuna conjugada frente a Neisseria meningitidis C. Los últimos datos epidemiológicos aconsejan administrar una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, independientemente de las dosis recibidas en la primovacunación. Ésta se puede realizar con dos dosis de Neis Vac-C o con tres dosis de Meningitec o de Menjugate. Se aconseja extender la vacunación a adolescentes y adultos jóvenes.
- <sup>9</sup> Sarampión Rubéola y Parotiditis: Tiple vírica (TV). La segunda dosis se administrará a los 3 años. En aquellos casos en que no se haya recibido la segunda dosis se completará el esquema en la visita de los 11-12 años.
- <sup>10</sup> Varicela: El CAV recomienda la vacunación universal de niños sanos a la edad de 12-15 meses. A partir de esa edad, vacunación selectiva de niños susceptibles. Se administrará una sola dosis, salvo en los mayores de 13 años en los que se administrarán dos dosis separadas por 4-8 semanas.
- <sup>11</sup> Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente: pauta 2-4-6 meses con una dosis de recuerdo en el segundo año de vida.
- <sup>12</sup> Vacunación a los 13 años con vacuna difteria, tétanos y pertusis de adultos (baja carga antigénica) (dTPa) con el fin de prolongar la inmunidad frente a estos antígenos; administrar una dosis cada 10 años en la edad adulta.

Fuente: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría, recomendaciones 2005. Anales Españoles de Pediatría, Vol. 62 N° 02 p. 158-160.

Respecto a las recomendaciones para el 2004, no existen variaciones en las recomendaciones del 2005 para las vacunas de: poliomielitis, *Haemophilus influenzae* b (Hib) y hepatitis B (HB).

### VACUNA FRENTE A LA POLIO

La declaración de la Región Europea libre de polio limita la posibilidad de que pueda haber casos de parálisis asociada a vacuna a la provocada por la administración de tipo Sabin (VPO). La existencia de una vacuna inactivada de polio tipo Salk (VPI) segura y eficaz, posibilita el cambio de la vacuna de polio oral VPO, administrada hasta la fecha, por la vacuna inactivada VPI a partir del año 2004 según las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Al adoptar este cambio se tiene en cuenta una indicación de la **AEP** recogida en las recomendaciones vacunales

El uso de la vacuna de polio inactivada hace suficiente la administración de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo a los 18 meses.

### VACUNA FRENTE A HEPATITIS B

El CAV insiste como política más eficaz, la vacunación de los niños contra la hepatitis B al nacimiento o en los primeros meses de vida. La vacunación de adolescentes y personas en situación de riesgo son medidas complementarias a la anterior que por sí solas no tienen igual eficacia.

En este momento, en España, las políticas de vacunación antihepatitis B se reparten casi a partes iguales en las Comunidades Autónomas que tienen bien implantado un cribado de la infección por hepatitis B, en el tercer trimestre de embarazo; vacunando a los 2, 4 y 6 meses y las comunidades que no lo tienen, que vacunan al nacimiento, a los 2 y a los 6 meses. Ambas estrategias son válidas siempre que se mantenga una cobertura elevada, evitando así la transmisión materno-fetal del virus de la hepatitis B.

La pauta de vacunación de los adolescentes seguirá manteniéndose hasta que las cohortes en los primeros meses de vida alcancen la edad de 12 años, momento en el cual podrá realizarse el rescate en los individuos que no han completado su vacunación. Conviene recordar que la pauta más eficaz para inmunizar a los hijos de madre con antígeno de

superficie de la hepatitis B es la de gammaglobulina específica y primera dosis de vacuna al nacimiento, continuando con las siguientes dosis al mes y a los 6 meses

### **VACUNA FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B (HIB)**

Se insiste en la recomendación de seguir con la práctica actual de 3 dosis (2-4-6 meses) y un recuerdo entre los 15-18 meses. Tras la experiencia de Gran Bretaña, con el incremento del número de casos de enfermedad invasora por este germen, en niños vacunados con sólo tres dosis, insistimos en la necesidad de la administración de una cuarta dosis por la mejoría añadida de las tasas medias de anticuerpos (GMT) frente a Hib, que pueden descender cuando sólo tres dosis se asocian a la vacuna anti-pertusis acelular

### **VACUNA FRENTE A LA TOS FERINA**

Se recomienda la administración de vacuna de tos ferina acelular de adulto (baja carga antigénica) junto a la vacuna de difteria y tétanos de adulto en un preparado combinado a los 13-16 años, sustituyendo a la vacuna tétanos difteria (Td) de adulto. También se insiste en que los adultos deben recibir dosis de refuerzo de este preparado (dTpa) cada 10 años, en especial los que por su trabajo, personal sanitario y de guarderías, tengan estrecha relación con niños recién nacidos o lactantes.

### **VACUNA TRIPLE VÍRICA (SRP): SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS**

Se recomienda aplicar la segunda dosis antes del comienzo de la escolarización, por lo que debe administrarse a los 3 años de edad.

### **VACUNA ANTIMENINGOCOCO C**

A lo largo del año 2004 se han conocido publicaciones nacionales, e internacionales, que ponen de relieve la existencia de fallos vacunales en niños que habían sido vacunados con 3 dosis de esta vacuna en el primer año de vida. Si bien los casos comunicados en España son menos que los acaecidos en Gran Bretaña, probablemente debidos a la mejor inmunogenicidad alcanzada con nuestro esquema de administración de la vacuna a los 2, 4 y 6 meses, en vez de a los 2, 3 y 4 meses de los bri-



tánicos. Parece evidente que para solventar este problema haya que administrar una cuarta dosis de vacuna conjugada antimeningocócica C en el segundo año de vida. Se considera oportuno que esta dosis de refuerzo se comience a administrar en este año 2005.

Este cambio en el esquema vacunal del meningococo C no debe suponer la modificación de las dosis necesarias para la vacunación primaria que estén indicadas en la ficha técnica de cada preparado vacunal (2 dosis para el preparado NeisVac-C y 3 dosis para Meningitec y Menjugate).

En los casos de niños vacunados con 3 dosis en el primer año de vida desde el inicio de la vacunación, en el año 2001, habrá que administrarles una dosis de recuerdo. No parece haber problemas de mantenimiento de la protección para los niños que recibieron una sola dosis por iniciarse la inmunización a partir de los 12 meses.

Para finalizar con esta vacuna, el CAV sigue recomendando vacunar a los adolescentes y adultos jóvenes susceptibles, en las regiones en las que todavía no se ha hecho.

### **VACUNA ANTIVARICELA**

Se sigue recomendando vacunar con una dosis a los niños susceptibles desde los 12 meses a los 12 años. No hay datos concluyentes, por el momento, que hagan necesaria la administración de una segunda dosis en este grupo de edad. En el año 2005 se encuentra comercializado un segundo preparado comercial de vacuna de varicela (Varivax) autorizado para su administración a niños sanos a partir de los 12 meses, autorización que se espera pueda ser obtenida por Varilrix en este año. Se insiste en la recomendación de vacunar a los adolescentes y adultos susceptibles.

### **VACUNA CONJUGADA 7V ANTINEUMOCÓCICA**

Recientemente, la ficha técnica de esta vacuna ha ampliado su edad de administración hasta los 5 años. Por otra parte, diversos estudios publicados recientemente en niños con otitis de repetición y vacunados con esta vacuna son bastante dispares en cuanto a que no encuentran una disminución constante en el número de episodios de otitis media aguda, por lo que no hay un beneficio significativo con la vacunación. Por lo tanto, a diferencia de recomendaciones anteriores, se suprime la

indicación en casos de niños con otitis de repetición por carecer de beneficio significativo en niños con esta patología. Sin embargo, se refuerza la recomendación de la vacunación a todos los niños menores de 2 años y a los de 2 a 3 años que acudan a las guarderías.

### **VACUNAS COMBINADAS (HEXAVALENTES)**

No ha habido variaciones en las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con respecto a las vacunas hexavales, por lo que no se recomiendan cambios en las estrategias vacunales. No obstante, la Agencia Española del Medicamento en el caso de la vacuna Hexavac mantiene una señal de farmacovigilancia durante el segundo año de vida, pero no en los primeros 12 meses.

En el caso de Infanrix Hexa no existe señal de farmacovigilancia para la primovacunación ni para la dosis de recuerdo en el segundo año de vida. Es muy deseable que se aclare esta situación de forma definitiva y se generalice el uso de estos preparados con el fin de evitar pinchazos innecesarios. Por lo tanto, el CAV sigue insistiendo en que no existen razones para modificar la recomendación del uso de vacunas hexavales.

### **OTRAS VACUNAS NO INCLUIDAS EN EL CALENDARIO**

Las recomendaciones anuales referentes a la vacuna antigripal están recogidas en la web de la AEP ([www.aeped.es](http://www.aeped.es)). Como cada año, se refuerza la necesidad de administrar la vacuna a los niños pertenecientes a grupos de riesgo. En España no se conocen, por el momento, datos epidemiológicos que apoyen la recomendación de vacunación universal para niños sanos.

La vacuna frente a la hepatitis A se debe seguir administrando en las zonas en donde exista una elevada incidencia de casos de hepatitis A como son las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.

### **Calendarios de vacunación sistemática en otros países**

En la tabla 4 se expone el calendario de vacunación infantil en los Estados Unidos y en la tabla 5 los calendarios de vacunación de países europeos. En la dirección [www.who.int/vaccines/GlobalSummary/Immunization/CountryProfileSelect.cfm](http://www.who.int/vaccines/GlobalSummary/Immunization/CountryProfileSelect.cfm) se pueden consultar los calendarios de vacunación por países.

**Tabla 4. Calendario infantil de vacunaciones en Estados Unidos<sup>(1)</sup> (Enero–Diciembre, 2005) Aprobado por la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), AAP (American Academy of Pediatrics) y AAFP (American Academy of Family Physicians)**

	Meses								Años			
	0	1	2	4	6	12	15	18	2	4-6	11-12	13-18
VHB (2)	1ª dosis VHB											
		2ª dosis VHB		3ª dosis VHB				VHB				
DTP (3)			DTPa	DTPa	DTPa	DTPa			DTPa	Td	Td	
Hib (4)			Hib	Hib	Hib	Hib						
VPI			VPI	VPI	VPI				VPI			
TV (5)						TV			TV 2ª dosis	TV 2ª dosis		
Var (6)						Var			Var			
VPC /VPP (7)			VPC	VPC	VPC	VPC			VPC	VPP		
Gripe (8)						Gripe (anual)						
VHA (9)									VHA (pauta primovacunación)			

VHB: Vacuna antihepatitis B

DTPa: Vacuna antidifteria-tétanos-pertusis acelular

Td: Vacuna antitétanos-difteria tipo adulto

Hib: Vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b

VPC: Vacuna antineumocócica heptavalente conjugada

VPP: Vacuna antineumocócica polisacáridica

VPI: Vacuna antipoliomielitis inactivada

TV: Vacuna triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis)

VHA: Vacuna antihepatitis A

Las casillas sombreadas indican los grupos de edad en los que debe hacerse un mayor esfuerzo en aplicar aquellas vacunas que no hayan sido administradas previamente (recaptación).

Las casillas enmarcadas indican el rango de edad recomendado para la inmunización. Cualquier dosis no administrada a la edad recomendada debe aplicarse en cualquier visita posterior, siempre que no exista contraindicación y sea factible su administración.

--- Las vacunas situadas por debajo de la línea de puntos están indicadas en grupos de riesgo específicos.

- (1) Este calendario indica las edades recomendadas para la administración sistemática de las vacunas aprobadas actualmente (a 1 de diciembre de 2004) para su administración en individuos de hasta 18 años de edad. Toda dosis que no haya sido administrada a la edad recomendada deberá aplicarse en cualquier visita subsecuente, siempre que esté indicada y sea factible su administración. Deben utilizarse de forma preferente las formulaciones combinadas, siempre que exista indicación para la administración de todos los componentes.

- (2) Todos los recién nacidos deberían recibir la primera dosis de VHB antes de abandonar el hospital tras su nacimiento; esta primera dosis puede ser también administrada a los 2 meses de edad, siempre que la madre sea AgHBs negativo. Para la dosis administrada al nacimiento sólo puede utilizarse la VHB monovalente. Para completar la serie pueden utilizarse tanto formulaciones monovalentes como combinadas; si se administra una dosis al nacimiento, deberán aplicarse 4 dosis de vacuna en total. La 2ª dosis deberá posponerse al menos 4 semanas tras la administración de la 1ª dosis, salvo en el caso de utilización de formulaciones combinadas, las cuales no pueden ser administradas antes de las 6 semanas de edad. La 3ª dosis debe administrarse al menos 16 semanas después de la 1ª dosis y al menos 8 semanas después de la 2ª dosis. La última dosis de la serie (tercera o cuarta dosis) no debe aplicarse antes de los 6 meses de edad.

*Nacidos de madres AgHBs positivo:* deben recibir inmunoglobulina (0,5 ml) + vacuna en las primeras 12 horas de vida, en lugares anatómicos diferentes. La 2ª dosis debe administrarse con 1-2 meses de edad. La última dosis de la serie no debe ser administrada antes de los 6 meses de edad. Se debe realizar serología a los 9-15 meses de edad para testar AgHBs y Ac HBs.

*Nacidos de madres con AgHBs desconocido:* vacunación en las primeras 12 horas de vida. Debe extraerse sangre materna en el momento del parto para determinar el AgHBs; si éste es positivo, el niño debería recibir inmunoglobulina tan pronto como sea posible (no más tarde de la primera semana de vida). La 2ª dosis debe administrarse con 1-2 meses de edad. La última dosis de la serie no debe ser administrada antes de los 6 meses de edad.

- (3) La 4ª dosis de la DTPa puede ser administrada a los 12 meses de edad, con la condición de que hayan transcurrido 6 meses desde la 3ª dosis y en caso de que sea improbable que el niño acuda a la visita de los 15-18 meses. Se recomienda la administración de una dosis de Td a los 11-12 años de edad siempre que hayan transcurrido al menos 5 años desde la última dosis de DTP, DTPa y DT. Revacunación con Td cada 10 años.
- (4) Si se administra la vacuna PRP-OMP a los 2 y 4 meses de edad, la dosis de los 6 meses no es necesaria. Debido a que se ha demostrado que el uso de algunas vacunas combinadas puede inducir una menor respuesta inmune del componente Hib, la combinación DTPa+Hib no debe utilizarse para la primovacunación en niños de 2, 4 ó 6 meses de edad, pero puede ser utilizada como dosis de refuerzo tras el uso de cualquiera de las vacunas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. La última dosis de la primovacunación debe administrarse a una edad igual o superior a los 12 meses.
- (5) Se recomienda la utilización de VPI en todas las dosis de la pauta vacunal para la inmunización sistemática en la infancia frente al virus de la polio. Todos los niños deberían recibir 4 dosis de VPI: a los 2, 4, 6-18 meses y 4-6 años de edad.
- (6) La 2ª dosis de la vacuna triple vírica se recomienda rutinariamente a los 4-6 años de edad, pero puede ser administrada en cualquier momento siempre que hayan transcurrido 4 semanas desde la administración de la 1ª dosis y que ambas dosis sean administradas después de los 12 meses de edad. Aquéllos que no hayan recibido la 2ª dosis deben completar la pauta a los 11-12 años de edad.
- (7) Los niños susceptibles (sin historia fehaciente de varicela) pueden recibir la vacuna antivariola en cualquier ocasión una vez cumplido el año de edad. Niños de 13 o más años susceptibles deben recibir 2 dosis con al menos 1 mes de intervalo entre ellas.
- (8) La vacuna antineumocócica heptavalente conjugada (VPC) se recomienda para todos los niños de edades comprendidas entre los 2 y 23 meses. También se recomienda su administración a determinados niños de 24 a 59 meses de edad. La vacuna antineumocócica polisacáridica (VPP) se recomienda de forma adicional a la VPC para determinados grupos de alto riesgo.
- (9) La vacuna frente al virus de la influenza se recomienda de forma anual a todos los niños de edad igual o superior a los 6 meses de edad con determinados factores de riesgo (incluyendo el asma, enfermedades cardíacas, HIV, diabetes, etc.), personal sanitario y otras personas en contacto estrecho con individuos pertenecientes a grupos de riesgo (incluidos contactos domiciliarios). Adicionalmente, los niños sanos entre 6 y 23 meses de edad, así como los contactos estrechos de los niños entre 0 y 23 meses, deben ser vacunados frente a la gripe debido al riesgo aumentado de estos niños de sufrir hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad. Para las personas entre 5 y 49 años de edad la vacuna intranasal atenuada (LAIV) puede ser una alternativa a la vacuna trivalente inactivada de administración por vía intramuscular (TIV). Los niños vacunados con TIVI deben recibir una dosis acorde con su edad (0,25 ml en los niños de 6 a 35 meses y 0,5 ml en los de edad igual o superior a 3 años). Los niños de edad igual o inferior a 8 años a los que se les administre esta vacuna por primera vez debe recibir dos dosis (separadas al menos 4 semanas en el caso de la TIV y al menos 6 semanas en el caso de LAIV).
- (10) Recomendada en determinadas áreas geográficas y para ciertos grupos de riesgo. Las 2 dosis que componen la serie de primovacunación deben administrarse con una separación de al menos 6 meses.

*Fuente:* Recommended Childhood Immunization Schedule United States, 2005. Advisory Committee on Immunization Practices. <http://www.cdc.gov>

**Tabla 5. Calendarios infantiles de vacunación de varios países europeos (2004-2005)\***

País	BCG	DTpa	DTe/DI/Td	VPO	VPI	Hib	Hep B	MenC	TV	Varicela
Austria		3, 4, 5, 12/24 meses; 6-7, 14-15 años (dIpa)		3, 4, 5, 12/24 meses 6-7, 14-15 años	3, 4, 5, 12/24 meses	3, 4, 5, 12/24 meses	3, 4, 5, 12-24 meses	MenC	11 meses 4-6 años	
Bélgica		2, 3, 4, 15 meses; 5-7 años	14-16 años (Td)	2, 3, 4, 15 meses; 5-7 años	2, 3, 4, 13-18 meses	2, 3, 4, 13-18 meses	3, 4, 15 meses 11 años <sup>1</sup>	12 meses	12 meses 5-7 años	
Dinamarca		3, 5, 12 meses; 4 años (DIpa)		3, 5, 12 meses; 4 años	3, 5, 12 meses; 4 años	3, 5, 12 meses; 4 años			15 meses; 12 años	
Finlandia	Recién nacido	3, 5, 12 meses; 4, 14-15 años (dIpa)		3, 5, 12 meses; 4 años	3, 5, 12 meses	3, 5, 12 meses			14-18 meses 6 años	
Francia	Recién nacido en riesgo	2, 3, 4, 16/18 meses; 11-13 años (dIpa)		2, 3, 4, 16-18 meses; 6, 11-13, 16-18 años	2, 3, 4, 16-18 meses	2, 3, 4, 16-18 meses	2, 3, 15-18 meses; 11-15 años <sup>1</sup>		12-18 meses; 3-6 años	
Alemania		2, 3, 4, 11-14 meses; 9-17 años (dIpa)	5-6 años (Td)	2, 3, 4, 11-14 meses; 9-17 años	2, 3, 4, 11-14 meses	2, 3, 4, 11-14 meses	2, 3, 4, 11-14 meses; 9-17 años <sup>1</sup>		11-14 meses; 15-25 meses	
Grecia	6 años	2, 4, 6, 18 meses; 4-6 años	2, 4, 6, 18 meses; 4-6 años, 14-16 años (Td)	2, 4 meses; 4-6 años	2, 4 meses	2, 4, 6, 12-15 meses	0, 2, 2-4, 6-18 meses		15 meses, 4-6 años	
Irlanda	Recién nacido en algunos distritos	2, 4, 6 meses; 4-5 años	11-14 años (Td)	2, 4, 6 meses; 4-5 años	2, 4, 6 meses; 4-5 años	2, 4, 6 meses		2, 4, 6 meses	12-15 meses 4-5 años	
Italia	3, 5, 11-12 meses, 5-6 años	11-12 años		3, 5, 11-12 meses; 3 años	3, 5, 11-12 meses	3, 5, 11-12 meses	3, 5, 11-12 meses; 12 años <sup>1</sup>		12-15 meses; 5-6 años	
Luxemburgo	1 mes, en riesgo	2, 3, 4, 11 meses, 5-7, 12-15 años (dIpa)		2, 3, 4, 11 meses	2, 3, 4, 11 meses	2, 3, 4, 11 meses	1-2, 3-5, 11-12 meses	13 meses	15-18 meses; 5-7 años	
Holanda		4 años	2, 3, 4, 11 meses; 9 años (Td)	2, 3, 4, 11 meses; 9 años (Td)	2, 3, 4, 11 meses; 4, 9 años	2, 3, 4, 11 meses	2, 4, 11 meses (hijo de padres de áreas endémicas)	14 meses	14 meses, 9 años	
Noruega	Recién nacido (hijos de inmigrantes de áreas de alta prevalencia)	3, 5, 11 meses	11-12 años (Td)	3, 5, 11 meses; 6-8, 14-16 años	3, 5, 11 meses; 6-8, 14-16 años	3, 5, 11 meses			15 meses, 13 años	

Tabla 5. (cont.)

País	BCG	DTPa	DTPe/DTPd	VPO	VPI	Hib	Hep B	MenC	TV	Varicela
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	0, 2, 6 meses; 10-13 años	2, 4, 6 meses	15 meses; 5-6 años	
Suecia	Recién nacido alto riesgo	3, 5, 12 meses	10 años (Td)		3, 5, 12 meses; 6 años	3, 5, 12 meses			18 meses, 12 años	
Suiza	Recién nacidos de alto riesgo	2, 4, 6, 15-24 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	11-15 años (anamnesis negativa)
Reino Unido	Recién nacido en riesgo	2, 3, 4 meses; 3-5 años	13-18 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		15-20 meses; 4-6 años	2, 4, 6 meses; 14-15 años (Td)	6, 15-20 meses; 4-6 años	2, 4 meses	2, 4, 6, 12-18 meses	2, 4, 8-12 meses		13-15 meses; 4-6 años	
República Checa	4 días-6 semanas		3, 4, 5, 18-20 meses; 5 años	10 semanas- 14 meses; 14-26 meses <sup>a</sup> ; 13 años		3, 4, 5, 18-20 meses	9-12, 13-16 semanas; 9 meses		15, 21-25 meses	
Estonia	Recién nacido		3, 4, 6 meses; 2, 7, 12, 17 años (Td)	3, 4, 6 meses; 2, 7 años			0, 1, 6 meses; 13-14 años <sup>b</sup>		12 meses, 13 años	
Hungría	Recién nacido		3, 4, 5 meses; 3, 6, 11 años (Td)	3, 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	14 años (Td)		3, 5, 12 meses; 14 años	3, 5, 12 meses		6-8 meses	18 meses, 12 años	
Letonia	4-5 días	6, 18 meses	3, 4 meses	18 meses; 7, 14 años	3, 4, 6 meses	3, 4, 6 meses	0, 1, 6-8 meses		15 meses, 7 años	
Lituania	2-3 días		2, 4, 6, 18 meses; 6-7 años (DT); 15-16 años (Td)	6-7, 12 años	2, 4, 6, 18 meses	2, 4, 6, 18 meses	0, 1, 6 meses, 12 años <sup>c</sup>		15 meses, 6-7 años	
Polonia	Recién nacido; 12 meses	6 años	2, 3-4, 5, 16-18 meses; 14, 19 años (Td)	6 años	3-4, 5, 16-18 meses		0, 2, 6-7 meses		13-14 meses; 7 años <sup>d</sup> ; 13 años <sup>e</sup>	

Tabla 5. (cont.)

País	BCG	DTPa	DTre/D17td	VPO	Hib	Hep B	MenC	TV	Variola
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	
Bulgaria	Recién nacido		2, 3, 4, 24 meses; 6-7 años (DT); 11, 16 años (Td)	2, 3, 4, 14, 24 meses; 6-7 años		0, 1, 6 meses		13 meses; 11-12 años	
Malta	12-14 años	15 meses; 3-4, 16 años (DTPa)	2, 3, 4 meses	2, 3, 4 meses; 3-4, 16 años	2, 3, 4 meses	2, 3, 8 meses		15 meses; 57 años	
Rumania	Recién nacido		2, 4, 6, 12, 30-35 meses; 7, 14 años (DT)			0, 2, 6 meses		12-15 meses; 7 años (sarampión), 14 años (rubéola) <sup>6</sup>	
Turquia	2 meses		2, 3, 4, 16-24 meses; 6-14 años (Td)	2, 3, 4, 16-24 meses; 6 años		0, 2, 9 meses		9 meses; 6 años (sarampión)	
Federación Rusa	Recién nacido	3, 4, 5, 6, 18 meses; 7 años (DT); 14 años (Td)	3, 4, 5, 6, 18, 20 meses			0, 1, 6 meses	12 meses	12 meses; 6 años	
Ucrania	Recién nacido	3, 4, 5, 18 meses	7 años (DT); 11, 14 años (Td)	4, 5, 18 meses; 3, 4, 14 años		0, 1, 6 meses; 3, 4, 5 meses (DTPa/Hb)		12-15 meses; 6 años	

\* Los calendarios nacionales están sujetos a cambios continuos. Francia y Austria recomiendan la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente.

<sup>1</sup> "catch up" para adolescentes.

<sup>2</sup> Dos dosis: 1ª y 2ª administradas en marzo y mayo.

<sup>3</sup> Dos dosis: 3ª y 4ª administradas en marzo y mayo.

<sup>4</sup> Sarampión y rubéola.

<sup>5</sup> Rubéola

<sup>6</sup> En octubre 2005 se introducirá la segunda dosis de triple vírica

Fuente: <http://www.murciasalud.es>

## Bibliografía

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (de Abajo FJ) Vacunas hexavalentes y riesgo de muerte súbita. Madrid 2 de Julio 2004.
- Amela Heras, C. Sobre el estudio del impacto de introducir una vacuna en el calendario de vacunaciones. Rev Esp Salud Pública 2002; 76: 171-173.
- Calendario de vacunación 1998. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Sanidad del Ministerio de Sanidad y Consumo. Bol Epidemiol Semanal 1997; 5 (24): 236.
- Calendario de vacunación 2001. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Sanidad del Ministerio de Sanidad y Consumo. Bol Epidemiol Semanal 2000; 8 (24): 266-267.
- Calendario de vacunación infantil aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, Año 2004. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo. Bol Epidemiol Semanal 2003; 11 (27): 301-302.
- Calendario unificado de vacunaciones infantiles en España. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Sanidad del Ministerio de Sanidad y Consumo. Bol Epidemiol Semanal 1995; 3(2): 21.
- Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2004. An Pediatr (Barc) 2004;60:468-72.
- Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2005. An Pediatr (Barc) 2005; 62: 158 - 160
- Camping-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al. Recommendations are needed for adolescents and adults pertussis immunization rationale and consideration. Vaccine 2002;20: 641-6.
- Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: An epidemiological and microbiological decision. Eurosurveillance Monthly 2004;9:5.



- Castillo-Solorzano C, Andrus J, Periago MR. El desarrollo de nuevas vacunas: generación de información para la toma de decisiones. *Rev Panam Salud Pública*. 2004; 15(1):1-3.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. *An Esp Pediatr* 2002;57: 287-9.
- EMA reviews hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. London 01 April 2003/EMA/8519/03.
- EMA update on hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. London 01 December 2003/EMA/CMP/5889/03.
- Pérez Gallardo F, Valenciano Clavel L, Gabriel y Galán J. Resultados de la campaña nacional de vacunación antipoliomielítica por vía oral en España. *Rev San Hig Pub*. 1965 (39):537-61.
- Trotter C, Andrews NJ, Kaczmarski M, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365-7.
- Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361: 2189-95.
- World Health Organization. Assessing new vaccines for the national immunization programmes. A framework to assist decision makers. WHO 2000. <http://www.wpro.who.int/pdf/vaccines.pdf>



## Capítulo 12

### VACUNACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

#### 12.a. Estados fisiológicos

##### 12.a. I. Vacunación y embarazo

VALENTÍ PINEDA SOLAS

La relación de la vacunación con el embarazo tiene tres aspectos bien diferenciados:

1. La vacunación de la mujer en edad fértil para que durante el embarazo no exista ningún riesgo de adquirir ninguna infección prevenible y potencialmente peligrosa para el feto o la madre.
2. La vacunación de la mujer embarazada previamente no vacunada o mal vacunada para enfermedades prevenibles y peligrosas para ella misma o para su hijo.
3. La vacunación de la mujer embarazada para proteger al recién nacido hasta sus primeros meses de vida de infecciones prevenibles.

#### 1. Vacunación de la mujer en edad fértil

La solución ideal para una correcta protección de la mujer embarazada y su hijo durante los primeros meses de vida es la correcta vacunación frente a las enfermedades prevenibles de la mujer en edad fértil.

Así, antes de entrar en la edad fértil, todas las mujeres deberían estar vacunadas frente a las enfermedades prevenibles que le puedan causar daño a ella o a su hijo y, debido a que las vacunas con virus vivos están contraindicadas durante el embarazo, no se deben regatear en esfuerzos para que todas las mujeres en edad fértil y susceptibles de adquirir la infección estén vacunadas frente a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. Así mismo deberá estar vacunada frente al tétanos (riesgo de tétanos puerperal y neonatal) y hepatitis B (riesgo para el recién nacido) y es obvio también que debería tener actualizadas todas las vacunas sistemáticas.

Para conseguir este objetivo es muy importante la visita al pediatra durante el inicio de adolescencia (11-12 años) para comprobar y corregir en su defecto el cumplimiento del calendario vacunal recomendado.

## 2. Vacunación durante el embarazo

La vacunación durante el embarazo posee unos riesgos teóricos para el feto y, a pesar de que no esté plenamente demostrado, este riesgo, sólo se podrá vacunar a una mujer embarazada cuando exista evidencia de que la vacuna no tiene ningún riesgo para el feto, el riesgo de adquirir la infección prevenible sea muy alto y cuando esta infección pueda ser grave para la madre o para el feto.

La única vacuna indicada de forma rutinaria durante el embarazo, debido al riesgo y potencial gravedad del tétanos neonatal y puerperal, es la Td (tétanos y difteria tipo adulto). Se debe administrar una serie primaria de tres dosis si hace más de 10 años que la madre no ha recibido ninguna dosis de esta vacuna. En caso contrario, se administrará una dosis de recuerdo.

En general, las vacunas víricas vivas (frente a: varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, polio oral, gripe con virus vivos, fiebre amarilla, cólera con virus vivos y viruela) y la BCG están contraindicadas durante el embarazo y las demás (frente a: difteria, tétanos, tos ferina, VPI, hepatitis B, hepatitis A, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo, gripe inactivada, rabia, cólera con virus inactivados, carbunco y peste) pueden administrarse sin problemas, aunque sólo se indicarán en circunstancias muy especiales (riesgo muy alto de adquirir una infección prevenible potencialmente grave para la madre o el feto).

## A. VACUNAS DE VIRUS VIVOS

A pesar de la contraindicación general de las vacunas de virus vivos, la vacuna frente a la fiebre amarilla puede administrarse durante el embarazo cuando el riesgo de adquirir esta infección (viajes o vivir en zonas endémicas) sea muy alto.

Existe una evidencia acumulada sobre la ausencia de defectos congénitos para el feto de la madre a la que inadvertidamente se le ha administrado la vacuna de la rubéola y hay en marcha en EE.UU. un programa de seguimiento de defectos congénitos en los fetos de las madres que han recibido inadvertidamente la vacuna frente a la varicela durante el embarazo. En este programa se han recogido, desde 1995 al 2002, 462 mujeres que han recibido de forma inadvertida la vacuna de la varicela (Varivax) sin que en sus hijos se hayan detectado más defectos congénitos que en la población general. En el caso de niños vacunados frente a varicela y en contacto con mujeres embarazadas susceptibles a la infección, sólo hay que proceder al aislamiento en el caso de que el niño presente un exantema cutáneo máculo-vesicular que se crea en relación con la vacunación. En este caso, es necesario aislar al niño de la embarazada hasta que el exantema haya desaparecido completamente. Por lo tanto no estaría indicado el aborto cuando inadvertidamente se hayan administrado las vacunas de la rubéola o de la varicela en una mujer embarazada.

## B. VACUNAS DE VIRUS INACTIVADOS O DE ANTÍGENOS

En cuanto al resto de vacunas, que pueden administrarse sin ningún riesgo para la embarazada, debe considerarse la administración de:

- La vacuna inactivada frente a la gripe (recomendada de forma sistemática en EE.UU. a partir de la 14 semana de gestación, siempre que el embarazo coincida con la temporada gripal).
- La vacuna frente a la hepatitis A (vacuna de virus inactivado) que podría estar indicada en embarazadas con un riesgo alto de adquirir esta infección ya que debe tenerse en cuenta la mayor gravedad de la misma si se adquiere durante el embarazo.
- La vacuna frente a la hepatitis B (vacuna con antígeno de superficie no infeccioso) que podría estar indicada en embarazadas con un ries-

go alto de adquirir esta infección, ya que en caso de que la madre se infecte puede infectar a su hijo por vía placentaria y dar una forma de hepatitis B en el recién nacido con elevada probabilidad de pasar a la cronicidad.

- Las vacunas con polisacáridos, conjugadas o no (frente a Hib, meningococo y neumococo), pueden administrarse sin problemas en la embarazadas y estarían indicadas en caso de riesgo alto de adquirir cualquiera de estas infecciones o cuando la madre tenga alguna enfermedad de base que pueda complicar alguna de estas enfermedades.

### 3. Vacunación de la embarazada para proteger al recién nacido

Existe en teoría la posibilidad de vacunar a la mujer embarazada en su tercer trimestre del embarazo ya que en este período el paso de IgG al feto es muy alto (la vacunación del neonato a través de la madre depende del paso transplacentario de las inmunoglobulinas G, que se inicia ya en el 1<sup>er</sup> trimestre pero que es máximo en el 3<sup>er</sup> trimestre de embarazo) y porque hacia el final del embarazo no hay riesgo de que las vacunas tengan un efecto nocivo para el feto.

El primer motivo de esta vacunación sería proteger al recién nacido durante sus 6 primeros meses de vida frente a las enfermedades prevenibles clásicas cuya protección solo se logra tras la segunda o tercera dosis de vacuna, y ello ocurre con las vacunas con virus inactivados o las de antígenos bacterianos. Dentro de estas vacunas es interesante, por su gravedad e incidencia en estas edades, la vacunación frente a la tos ferina, *Haemophilus influenzae tipo b* y neumococo.

El segundo motivo sería prevenir infecciones que ocurren principalmente durante el período neonatal (*Streptococcus agalactiae*, virus respiratorio sincitial, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana). Sin embargo, todo ello está en estudio y en la actualidad aún no hay ninguna pauta establecida.

**Tabla 1. Indicación de las vacunas durante el embarazo**

Indicadas	Indicadas en circunstancias especiales	Contraindicadas
Td Gripe	Carbunco Cólera Encefalitis japonesa Fiebre amarilla Hepatitis A Hepatitis B Meningocócica Neumocócica Polio inactivada Rabia	BCG Parotiditis Rubéola Sarampión Varicela Viruela

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. Pregnancy. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:68-9.
- Ávila-Agüero ML y Morice A. Vacunaciones en la mujer embarazada. En: Lluís Salleras Ed. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones*. 2<sup>a</sup> ed. Masson ed. Barcelona. 2003; 947-54.
- Blanco A, Jiménez F, Asensi F, Bernaola E, De Juan F, García J, Garcés M, Gómez JA, Picazo J, y Pineda V. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la AEP 2003. *An Pediatr* 2003; 58: 257-62.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (1998-2001). Vacunaciones en situaciones especiales. Embarazo. En: *Manual de Vacunas en Pediatría 2001*; 419-20.
- Faix RG. Immunization during pregnancy. *Clin Obst Gynecol* 2002; 45: 52-8.
- Glezen WP, Alpers M. Maternal Immunization. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 219-224.
- Halsey NA, Klein D. Maternal immunization. Report of a workshop. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 574-81.

Salcedo Abizanda S. Inmunización materna y protección del recién nacido y el lactante. En: Magda Campins y Fernando A. Moraga eds. Vacunas 2003. Prous Science ed. Barcelona. 2003; 119-34.

Salcedo S. ¿Es necesaria la inmunización de las mujeres en edad fértil para la prevención completa de las enfermedades infecciosas durante el primer año de vida? An Esp Pediatr 1995; 43: 448-50.

## 12.a. II. Vacunación y lactancia materna

FÉLIX OMEÑACA TERÉS Y JOSÉ GARCÍA-SICILIA

Dadas las reservas sobre la vacunación durante el embarazo, sobre todo con microorganismos vivos, la lactancia constituye un periodo que puede resultar de interés al tratarse de una situación fisiológica que no afecta a la seguridad de las vacunas administradas en la madre o en el niño.

Las vacunas inactivadas, recombinantes, fraccionadas, de polisacáridos, conjugadas o los toxoides no tienen riesgos para la madre o para el niño si se administran durante la lactancia. Aunque algunas vacunas de virus atenuados, como la de la rubéola, se multiplican en la madre y se excretan por la leche, esto no supone ningún problema para el niño ya que no suele infectarse y si lo hace dicha infección es muy bien tolerada.

Algunos datos indican que la respuesta inmunológica vacunal podría ser mayor en niños con lactancia materna frente a la lactancia artificial.

### Vacunas específicas

#### GRIPE

Es la más frecuente como motivo de consulta. Es una vacuna segura y puede administrarse a la madre con la seguridad de que tanto la madre como el niño no pasarán una gripe vacunal

#### SARAMPIÓN-RUBÉOLA-PAROTIDITIS

Puede vacunarse con seguridad y no tiene riesgos para el niño. Como señalábamos con anterioridad la rubéola puede excretarse por la leche pero sin producir efectos nocivos en el niño.



## **VARICELA**

Puede ser aconsejable la vacunación frente a varicela en este periodo en una mujer en la que se ha documentado durante el embarazo su susceptibilidad (a la vez que se realizan las habituales determinaciones serológicas).

## **VIRUELA**

No se recomienda su administración en este periodo

## **ÁNTRAX O CARBUNCO**

No hay datos sobre efectos adversos en la madre o el niño. No hay contraindicación médica.

## **Bibliografía**

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): 1-35.

Hahn-Zoric M, Fulconis F, Minoli I, et al. Antibody responses to parenteral and oral vaccines are impaired by conventional and low protein formulas as compared to breast feeding. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 1137-42.

Krogh V, Duffy LC, Wong D, et al. Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants. J Lab Clin Med 1989, 113: 695-9.

## 12.a. III. Vacunación en niños prematuros

FÉLIX OMEÑACA TERÉS Y JOSÉ GARCÍA-SICILIA

### Introducción

Los niños prematuros (nacimiento antes de la 37 semana de gestación) constituyen hoy día uno de los mayores desafíos que tiene planteados la moderna Pediatría. No sólo porque en el futuro será muy difícil frenar su incremento (en los países de nuestro entorno las tasas se sitúan entre el 7-9%), sino también porque la lucha por su supervivencia viene acompañada por una preocupación cada vez mayor sobre los resultados en el neurodesarrollo a medio y largo plazo. Del mismo modo el interés se centra en el estudio cada vez más serio y comprometido de los factores que pueden influir estos resultados: el medioambiente que rodea al niño prematuro (radicalmente distinto del que tiene en su desarrollo intrauterino), la implicación de los padres, los efectos y consecuencias de las múltiples medicaciones empleadas, las diversas técnicas en uso, la influencia de los factores prenatales y perinatales.

Lejos de estrategias eficaces para prevenir el parto prematuro, los esfuerzos se centran en los niños menores de 1.000 gr. 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%.

Muchos prematuros (RNP) cumplen los dos meses de edad ingresados en la unidad neonatal y ello ha traído consigo toda una serie de consideraciones entre las que se encuentra el comienzo de su programa de inmunizaciones, tal y como sucede con cualquier otro lactante.

Al igual que ocurre en casi todas las parcelas de la Neonatología, y más concretamente en el niño prematuro, nos encontramos en el tema de las inmunizaciones casi huérfanos de evidencias, con estudios metodológicamente muy diferentes, muy pocos de ellos randomizados y con escaso número de niños. Como señala la Academia Americana de Pediatría en un reciente "Clinical report" *"las conclusiones referidas a los niños prematuros están basadas en datos limitados, debido el escaso número de niños estudiados hasta la actualidad"*.

Nuestro objetivo en este capítulo es analizar y centrar el tema, aportando algunos datos de nuestra propia experiencia.

## **Peculiaridades de la vacunación en niños prematuros**

La alta incidencia de infecciones en el recién nacido (RN), y mucho más en el prematuro, refleja la inmadurez de su sistema inmunológico. Estos niños responden bien a los antígenos proteicos, pero muy mal durante los dos primeros años de vida a los antígenos de polisacárido, dependientes de las células B, de ahí su facilidad para adquirir infecciones mediadas por polisacáridos como el *Haemophilus influenzae* tipo b, el *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus agalactiae*.

El recién nacido esta en parte protegido por las inmunoglobulinas transmitidas de la madre, sin embargo en la 32 semana de gestación la cifra de IgG es aproximadamente la mitad que la del recién nacido término (RNT).

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, pondríamos a un lactante (en este caso prematuro que si es de menos de 30 semanas puede pesar a los dos meses menos de 2.000 gr), ¡seis inyecciones! (DTPa, HB, IPV, Hib, meningococo y neumococo).

Otro punto de especial interés en los niños prematuros es el retraso en la cumplimentación de los programas de vacunación. Diversos trabajos demuestran que tradicionalmente las inmunizaciones en estos niños se retrasan, someténdoles innecesariamente durante meses a un elevado riesgo frente a enfermedades tan graves como la tos ferina, la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b o la infección por *Streptococcus pneumoniae*, justamente en los primeros meses de vida que es cuando estos niños son mas vulnerables y la infección mucho mas grave.

## **DIFTERIA-TÉTANOS-TOS FERINA**

Los toxoides diftérico y tetánico son muy inmunogénos y los niveles de seroprotección en los RNP son altos cuando se comparan con los RN a término.

La respuesta a la vacuna anti pertusis de célula completa (DTPe) ha sido 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 como baja. En los años noventa aparecieron diversos trabajos retrospectivos y prospectivos llamando la atención sobre la aparición de efectos adversos graves tras la inmunización con DTPe habitualmente junto con Hib.

Estos efectos adversos consistían en apnea, desaturaciones y bradicardia con una frecuencia que oscilaba entre el 5-30% de los casos. Se presentaba mas en los niños mas inmaduros, recomendando algunos autores que la vacunación intrahospitalaria se hiciese bajo una estricta monitorización cardiovascular

La aparición de las vacunas anti pertusis acelulares (DTPa) con una menor reactogenicidad parece 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 antigénicos de pertusis 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 (GMTs) son menores en los RNP.

De gran interés ha sido la reciente comunicación de *Slack*, quien en un trabajo prospectivo observó cómo el 38% de los niños más prematuros (edad gestacional media 27 semanas) ingresados en el hospital, presentaban algún cambio en el patrón cardiorespiratorio, aumentando las apneas o desaturaciones tras vacunar con DTPa/Hib y meningococo C. Es una llamada de atención sobre la necesidad en los niños prematuros ingresados de vacunarlos en condiciones cardiorespiratorias adecuadas (ausencia de apneas y desaturaciones).

## POLIOMIELITIS

Es un hecho universalmente aceptado que los niños ingresados en el hospital no deben recibir la vacuna antipoliomielitis oral (OPV) por el riesgo de diseminación del virus en las salas de neonatología y en su lugar se ha empleado siempre la polio inactivada (IPV).

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 asociada a la vacuna. 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 recuerdo, sin que los propios autores encuentren una explicación racional a este fenómeno.

### ***HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (HIB)***

Existen pocos y diversos estudios en niños prematuros con vacunas conjugadas frente a Hib. Los primeros trabajos mostraron una deficiente repuesta 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 GMTs altos. Los resultados son lógicos ya que la respuesta inmune mejora conforme avanza la edad y se distancian los intervalos entre dosis. 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, con 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, en 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 combinada 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 inmunitaria, por lo que ante un nuevo estímulo, aún con cifras bajas de anticuerpos, se obtendría una repuesta 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 vacuna 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 nacidos 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 ésta 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 antigénica 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, cuanta 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, con 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 GMTs 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). Así mismo se llama la atención sobre el riesgo aumentado, particularmente en los menores de 32 sema-

nas (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 GMTs 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 (19F, 9V y 4) estudiados al comparar los grupos por edad gestacional (21 pretérmino frente a 131 término).

## GRUPE

Las tasas de hospitalización por la gripe en niños menores de 2 años son mucho más altas y aumentan todavía más en los lactantes que fueron prematuros. Asimismo, son también elevadas en niños con enfermedad pulmonar crónica u otras complicaciones serias de la prematuridad como desnutrición, retraso psicomotor, etc., en los que la mortalidad puede alcanzar el 10%. No todo es virus respiratorio sincitial (VRS) en el niño exprematuro y deben extremarse las medidas también frente a la gripe. Los estudios de inmunogenicidad han mostrado tasas de seroprotección altas, incluso en niños con enfermedad pulmonar crónica grave. No se han descrito efectos adversos reseñables.

## 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 GMTs 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.

En estos últimos años hemos tenido ocasión de desarrollar un ensayo clínico en niños prematuros con una vacuna hexavalente DTPa-HB-IPV/Hib (Infanrix Hexa) en el que se demostró una buena inmunogenicidad a los 6 antígenos (tasas de seroprotección o respuesta vacunal superior al 92%), seguridad y reactogenicidad general similar a los niños



a termino, aunque si se observaron cambios cardiorespiratorios en algunos niños ingresados en el momento de la vacunación (los menores de 28 semanas y 1.200 gr al nacer) (datos pendientes de publicación).

**Tabla 1. Calendario vacunal en los niños pretérmicos (hijos de madres HbsAg negativas)**

- Vacuna DTPa-HB-IPV/Hib<sup>1</sup> y Meningococo C<sup>2</sup> a los 2, 4, 6 meses de edad cronológica<sup>3</sup>
- Vacuna frente al Neumococo<sup>4</sup> a los 3, 5, 7 meses de edad cronológica<sup>3</sup>
- Vacuna antigripal<sup>5</sup> a partir de los 6 meses de edad cronológica

- (1) *Infanrix-Hexa* es la única vacuna hexavalente con la que se ha demostrado buena inmunogenicidad y seguridad en prematuros.
- (2) Conjugada con la proteína diftérica CRM197 (*Meningitec*). Demostrada buena inmunogenicidad y seguridad en prematuros.
- (3) 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, tratamiento con corticoides sistémicos, infecciones actuales o próximas, apneas graves actuales o próximas, etc.).
- (4) Vacuna conjugada con la proteína diftérica CRM197 (*Prevenar*). Demostrada eficacia y seguridad en prematuros. Esta vacuna se intercala porque no se han efectuado hasta la actualidad estudios de coadministración con las otras dos vacunas.
- (5) En temporada gripal vacunar (dos dosis de 0,25 ml separadas por 4 semanas) a todos los niños prematuros que hayan tenido problemas pulmonares o neurológicos graves, desnutrición severa, etc. Hacerlo también con los familiares y los cuidadores de estos niños (ésta última medida puede ser incluso de mas interés para los niños menores de 6 meses).

Una vez comenzado el calendario vacunal es primordial continuarlo con las mismas vacunas con que se inició y con la secuencia señalada.

## Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 66-68

Davis RH, Rubinovic D, Shinefield HR, 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.

- Edwards KM. Acellular pertussis vaccines: a solution to the pertussis problem? *J Infect Dis* 1993; 168: 15-20.
- Eskola J, Ward J, Dagan R, et al. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999; 354: 2063-2068
- Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, et al. The preterm Infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1998; 16: 1646-49.
- Groothuis JR, Levin MJ, Lehr MV et al. Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and fullterm young children. *Vaccine* 1992; 10: 221-225
- Kirman KI, Lofthus G, Pichichero ME 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: 525-9.
- Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediat* 1992; 121: 862-5.
- Liou YS, Barbour SD, Bell LM and Plotkin SA. Children hospitalized with influenza B infection. *Pediatr Infec Dis J* 1987; 6: 541-543
- Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing Parents' concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System? *Pediatrics* 2002; 109: 124-129).
- 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.
- Patel DM, Butler J, Feldman S, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediat* 1997; 130: 641-3.
- Robinson MJ, 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 TM, Abramson JS, Baker CJ et al. Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants. *AAP. Pediatrics* 112, 193-198.
- Sánchez PJ, Lupton AR, Fisher L, et al. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr* 1997; 130:746-751.
- Schloesser RL, Fischer D, Otto W, et al. Safety and Immunogenicity of an Acellular Pertussis Vaccine in Premature Infants. *Pediatrics* 1999; 103(5):1021.
- Sen S, Cloete Y, Hassan K, et al. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr* 2001; 90:916-920.
- Shinefield HR, Black SS, Ray P et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21:182-6.
- Siegrist CA, Córdova M, Brandt Ch., et al. Determinants of infant response to vaccines in presence of maternal antibodies. *Vaccine* 1998; 16:1409-1414.
- Slack MH, Schapira C, Thwaites RJ et al. Acellular pertussis and meningococcal C vaccines: Cardio-respiratory events in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2003; 162:436-437
- Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ 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.

## 12.b. Estados patológicos

### 12.b. I. Vacunación en inmunodeprimidos y convivientes

L. SIERRASESÚMAGA ARIZNAVARRETA

Para obtener una adecuada inmunización es necesario poseer un sistema inmunitario normal que coordine la interacción entre linfocitos y células efectoras capaces de generar una respuesta inmune específica y una memoria inmunológica. Las personas inmunodeprimidas presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones. La seguridad y eficacia de la vacunación en inmunodeprimidos varía con el grado de inmunosupresión. Estos pacientes representan una población heterogénea, con diferentes implicaciones a la hora de determinar el programa de vacunación más adecuado para cada situación clínica.

Las inmunodeficiencias se clasifican en primarias (congénitas) y secundarias (adquiridas). Los avances de los últimos años en el tratamiento de las enfermedades malignas, la generalización de programas de trasplante de órganos sólidos junto con una frecuente utilización de tratamientos inmunosupresores en enfermedades inflamatorias ha incrementado de forma importante el número de niños y adolescentes que se consideran como inmunodeprimidos, cuyo esquema de vacunación debe de ser cuidadosamente diseñado.

### Consideraciones generales

#### NORMAS DE APLICACIÓN GENERAL A TODAS LAS SITUACIONES DE INMUNODEPRESIÓN

- En general, y salvo excepciones que serán indicadas, las vacunas de microorganismos vivos no son seguras y deben evitarse.
- Las vacunas de microorganismos muertos o de fracciones pueden ser administradas. Con frecuencia la respuesta a las mismas es subóptima y puede ser necesario tenerlo en cuenta de cara a establecer posibles dosis de refuerzo.
- En este sentido, la determinación rutinaria de concentraciones espe-

cíficas de anticuerpos circulantes como guía para toma de decisiones no está indicada debido a la difícil interpretación de dichos valores.

- Siempre que se vaya a instaurar un tratamiento inmunosupresor, si es posible, se debe completar previamente el calendario vacunal, utilizando si es necesario pautas denominadas aceleradas (tabla 1). En pacientes adecuadamente vacunados se debe proceder a administrar dosis de refuerzo en los días previos (vacunas con microorganismos vivos un mes antes y el resto 10 a 14 días antes del inicio de la pauta de inmunosupresión) (tabla 2).
- En general las vacunas no son eficaces si se administran mientras el paciente está recibiendo inmunoglobulinas. Por ello, la administración de las vacunas debe distanciarse un período no inferior a 3 meses desde la administración de las inmunoglobulinas o de hemoderivados (ver capítulo correspondiente).

**Tabla 1. Pauta de vacunación para niños que van a entrar en un programa de inmunosupresión, no vacunados previamente o con pautas interrumpidas**

EDAD	Meses contados a partir de la primera visita				
	Primera visita	1 mes	2 meses	6 meses	14 meses
< 7 años	DTPa VPI Hib HB SRP Mc	DTPa VPI Hib SRP	DTPa VPI Hib	HB	DTPa VPI
> 7 años	Td VPI Hib HB SRP Mc	Td VPI HB SRP	Hib	Td VPI HB	

VPI (polio inactivada)

MCC (meningitis C conjugada)

SRP (tripe vírica: sarampión, rubéola y parotiditis)

Mc (Meningococo C conjugada)

HB (hepatitis B)

Hib (Haemophilus influenzae b)

DTPa (difteria, tétanos y tos ferina acelular)

Td (tétanos, difteria tipo adulto)

*Fuente:* Iglesias J, López J, Campins M y col. Vacunaciones y trasplante de órgano sólido: revisión y recomendaciones. An Pediatr 2003;58: 364-375.

**Tabla 2. Pauta de inmunización previa al inicio de un tratamiento inmunosupresor (debe adecuarse al calendario vacunal previo del paciente)**

VACUNA	Tiempo pre-inmunosupresión
Triple vírica	1 mes antes, con inmunidad normal
Poliomielitis	VPI 2 semanas antes No VPO en 6 semanas previas
Varicela	1 mes antes con inmunidad normal
DTP	2 semanas antes < 7 años DTPa > 7 años Td o dTpa
H. influenzae b	2 semanas antes
Neumococo	2 semanas antes < 2 años Pn7v conjugada > 2 años 23 v polisacárida o combinación con Pn7v
Meningococo C	2 semanas antes
Hepatitis A	2 semanas antes
Hepatitis B	Pauta acelerada (0, 1, 2, 12 meses)
Gripe	Dosis anual

VPI (polio inactivada)

Td (difteria, tétanos tipo adulto)

dTpa (difteria, tétanos y tos ferina tipo adulto)

Pn7v (neumococo conjugada 7 valente)

DTPa (difteria, tétanos y tos ferina acelular)

## RECOMENDACIONES DE INMUNIZACIÓN EN CONTACTOS FAMILIARES, COMPAÑEROS DE COLEGIO Y PERSONAL SANITARIO

- Es necesario completar el calendario vacunal de todas las personas que establezcan un contacto estrecho con el inmunodeprimido. Está indicada la vacunación anual contra la gripe y contra la varicela en los casos susceptibles. Dado que la vacuna oral frente a la poliomielitis (VPO) puede transmitirse de persona a persona, debe administrarse la vacuna inactivada frente a la poliomielitis (VPI). La vacuna triple vírica (SRP) puede administrarse sin problema dado que no se han descrito casos de transmisión postvacunal.

- Los pacientes deben de evitar el contacto estrecho con otros niños que hayan sido vacunados con VPO durante un período de 4 a 6 semanas tras su administración. No queda claro que deban suspender su asistencia al colegio si un compañero ha sido vacunado de VPO, pero sí es imprescindible mantener unas normas de higiene estrictas en cuanto a lavado de manos y manejo individualizado de toallas y otros utensilios personales.
- Ha de comprobarse que todo el personal sanitario está adecuadamente vacunado, especialmente frente a varicela. Tras la vacunación frente a varicela ha de evitarse el contacto con el inmunodeprimido durante 3 semanas si aparece un exantema postvacunal.

## **Inmunodeficiencias primarias**

Los niños con defectos congénitos de la inmunidad presentan un riesgo muy elevado de infección grave y por ello requieren la máxima protección posible tanto activa como pasiva. Forman un grupo heterogéneo con diferentes grados de inmunodepresión (tabla 3).

La gravedad de la inmunodepresión de estos cuadros es variable, por lo que parece razonable consultar la opinión del especialista en inmunodeficiencias a la hora de decidir sobre cada caso.

Los pacientes afectados de inmunodeficiencias primarias reciben con frecuencia tratamiento de sustitución con gammaglobulina intravenosa. En estos casos, la administración de vacunas de microorganismos muertos y de componentes celulares debe realizarse cuando la cifra de inmunoglobulinas séricas es mas baja, unos días antes de la próxima dosis de inmunoglobulinas. Después de la vacunación puede ser útil retrasar la administración de la inmunoglobulina endovenosa, si ésto no supone riesgo para el paciente, con objeto de lograr una mayor eficacia de la vacuna.

## **Pacientes en tratamiento con quimioterapia**

El grado de compromiso de la función inmune depende de la naturaleza de la enfermedad, de la intensidad y duración de la mieloablación inducida por el tratamiento y de la funcionalidad y/o ausencia del bazo. En una mayoría de situaciones la quimioterapia es la principal causa de inmunodepresión, pero han de tenerse en cuenta otras modalidades terapéuticas, como son la radioterapia o los anticuerpos monoclonales o

**Tabla 3. Recomendaciones generales de vacunación en inmunodeficiencias primarias**

Grados de inmunosupresión	Recomendación general
<p><b>Grupo 1. Inmunosupresión grave:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunodeficiencia severa o combinada</li> <li>- Síndrome DiGeorge</li> <li>- Síndrome de Wiskott Aldrich</li> <li>- Ataxia telangiectasia</li> <li>- Déficit de adhesión leucocitaria</li> <li>- Síndrome de Hiper IgM (déficit de ligando CD40+)</li> <li>- Candidiasis mucocutánea crónica</li> <li>- Hiper IgE síndrome (Job)</li> <li>- Eritrofagocitosis linfohistiocitaria familiar</li> <li>- Agammaglobulinemia ligada al X</li> <li>- Inmunodeficiencia variable común</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unos pocos, carentes de sistema inmunitario, no deben recibir vacunas</li> <li>- La mayoría deben ser vacunados con vacunas sin microorganismos vivos (ej. DTP, Haemophilus influenzae b, Meningococo C)</li> <li>- Siempre se administrará VPI</li> <li>- Evitar la BCG</li> <li>- Algunos pacientes pueden recibir la vacuna triple vírica (SRP)</li> <li>- Debe considerarse vacunar a los familiares seronegativos de varicela</li> </ul>
<p><b>Grupo 2. Inmunosupresión moderada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit de IgA / Déficit de subclases de IgG</li> <li>- Fallo de la producción de anticuerpos frente a vacunas específicas</li> </ul> <p>Son niños sometidos con frecuencia a tratamientos antibióticos profilácticos durante largo tiempo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todas las vacunas sistemáticas deben ser administradas</li> <li>- La VPO será reemplazada por VPI</li> <li>- Deben recibir la vacuna conjugada antineumocócica 7 valente seguida de la polisacárida 23 valente en mayores de 2 años</li> <li>- En mayores de 6 meses se administrará la vacuna de la gripe todos los otoños</li> <li>- Si hay indicación, pueden recibir la BCG</li> </ul>
<p><b>Grupo 3. No específico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenia crónica</li> <li>- Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)</li> <li>- Déficit de complemento</li> <li>- Otros defectos de la opsonización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todas las vacunas sistemáticas deben ser administradas</li> <li>- La VPO será reemplazada por VPI, aunque puede administrarse VPO</li> <li>- Deben recibir la vacuna conjugada antineumocócica 7 valente seguida de la polisacárida 23 valente en mayores de 2 años</li> <li>- En mayores de 6 meses se administrará la vacuna de la gripe todos los otoños</li> <li>- Si hay indicación, pueden recibir la BCG, excepto en EGC</li> <li>- Están especialmente indicadas las vacunas frente a bacterias capsuladas (<i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b, neumococo y meningococo)</li> </ul>

la propia naturaleza de la enfermedad (ej.: enfermedad de Hodgkin) que pueden contribuir a la inmunodepresión.

### RECOMENDACIONES GENERALES DE INMUNIZACIÓN ACTIVA

- Los pacientes que no estén en remisión completa y estén recibiendo tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia, no deben recibir vacunas de microorganismos vivos.



- Durante el tratamiento, puede mantenerse el esquema habitual de vacunas de microorganismos muertos. Deben administrarse en momentos en que sea previsible un periodo mínimo de 3 semanas de estado general estable. Aunque es probable que la respuesta sea subóptima, muchos pacientes alcanzan niveles protectores de anticuerpos.
- Si requiere vacuna frente a la polio, se administrará la VPI.
- Deben recibir la vacuna conjugada 7 valente frente a neumococo seguida de la polisacárida 23-valente en mayores de 2 años.
- En mayores de 6 meses se administrará la vacuna de la gripe todos los otoños. Si es posible, debe administrarse con una cifra de neutrófilos > a 1.000/mm<sup>3</sup> y tras 3 semanas de la última dosis de quimioterapia.
- La vacunación frente a *H. Influenzae* tipo b está indicada según pautas habituales y aunque el niño esté en tratamiento. En los mayores de 15 meses han de administrarse dos dosis con un intervalo de 1 ó 2 meses.
- Respecto a la vacunación de la varicela:
  - En niños afectos de leucemia deben administrarse dos dosis separadas por un intervalo de tres meses si se cumplen las siguientes condiciones: 1) Historia negativa de varicela previa; 2) Remisión hematológica superior a un año; 3) Recuento linfocitario > 700/mm<sup>3</sup> y plaquetas > 100.000/mm<sup>3</sup>; 4) suspensión de la quimioterapia durante una semana antes y una después de la vacunación; 5) No administrar esteroides en las dos semanas siguientes.
  - Si tras la vacunación se observa un exantema con más de 50 lesiones o de duración superior a una semana, se recomienda tratamiento con aciclovir oral a dosis de 900 mg/m<sup>2</sup>/dosis/ 4 veces al día o intravenoso a dosis habituales.
  - En niños afectos de tumores sólidos, y debido a la dificultad en cumplir los criterios restrictivos necesarios para una administración segura, no suele recomendarse su administración hasta pasados 8-12 meses de finalizado el tratamiento antitumoral.
- A los 6 meses de finalizado el tratamiento y estando el paciente en remisión completa, es conveniente administrar una dosis adicional de refuerzo de DTPa, VPI, Hib, meningococo C y triple vírica (SRP).

- Los pacientes afectos de enfermedad de Hodgkin presentan una especial susceptibilidad a desarrollar enfermedad invasora por neumococo y por Hib. Debe prestarse especial cuidado en inmunizarlos frente a estos dos patógenos. La respuesta inmunógena es adecuada si se inmunizan 10 ó 14 días antes del inicio del tratamiento (no siempre es posible esperar al inicio del tratamiento). Si se vacuna durante el tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia debe revacunarse pasados tres meses de finalizado el mismo.
- Respecto a los contactos familiares y hospitalarios deben seguirse las recomendaciones indicadas en el apartado inicial de consideraciones generales.

### RECOMENDACIONES PARA INMUNIZACIÓN PASIVA

**Tras contacto con sarampión:** con independencia del nivel de anticuerpos circulante, debe de realizarse en niños en tratamiento con quimioterapia que hayan tenido contacto con un caso positivo de sarampión desde 5 días antes del inicio del exantema y hasta 4 días después del inicio del exantema. Siempre dentro de los primeros 14 días desde el contacto se administrará gammaglobulina humana intramuscular o intravenosa (IVIg 0,4g/Kg; IMIg < 1 año 250 mg; de 1 a 2 años, 500 mg; > de 2 años 750 mg).

**Tras contacto con varicela zoster:** En un paciente susceptible se considera como positivo un contacto superior a 15 minutos con un individuo afecto desde dos días antes del inicio del exantema hasta la cicatrización de todas las lesiones o bien un contacto con un paciente afecto de herpes zoster. Existen dos opciones de tratamiento:

- Aciclovir en altas dosis de 7 a 21 días desde el contacto inicial.
- Si han transcurrido menos de 72 horas desde el contacto inicial, gammaglobulina específica intramuscular (VZIg < 5 años 250 mg; 5 a 10 años 500 mg; > 10 años 750 mg) o gammaglobulina humana intravenosa (0,4 g/Kg).

## Trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Son muchos los factores que pueden afectar a la inmunidad frente a enfermedades vacunables en un niño sometido a TPH. Ente ellos cabe destacar:

- La enfermedad de base.
- El tipo de régimen acondicionante.
- El carácter autólogo o alogénico de las células hematopoyéticas utilizadas y su fuente (médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical).
- El grado de disparidad HLA entre el donante y el receptor.
- La depleción previa de células T.
- El grado de aceptación del tejido injertado.
- El tiempo transcurrido desde el trasplante.
- La presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra el huésped crónica (EICHC) y la consiguiente necesidad de mantener un tratamiento inmunodepresor de fondo.

La situación del calendario vacunal debe de ser revisada en las 4 semanas previas al trasplante, tanto en el receptor como en el donante. Hay que tener en cuenta que el sistema inmunitario del receptor va a ser sustituido por el del donante. Si éste está adecuadamente vacunado, el injerto contiene células inmunocomprometidas con los antígenos de las vacunas y aportan al receptor algún tipo de inmunidad (inmunidad de adopción). Es realmente una inmunidad de corta duración e impredecible, por lo que se asume que todos los pacientes sometidos a un TPH necesitan ser reinmunizados.

Una práctica que parece ayudar a que el receptor adquiera más rápidamente títulos de anticuerpos protectores frente a los antígenos de las vacunas es la administración de dosis de refuerzo de vacunas compuestas de toxoides, microorganismos muertos, vacunas recombinantes y de fracciones subcelulares, 15 a 20 días antes del trasplante, tanto al donante como al receptor. En ambos, están contraindicadas vacunas con microorganismos vivos dentro de las 4 semanas previas al trasplante, por el peligro de infección diseminada en el trasplantado.

Tras el trasplante, la recuperación de la función inmune es lenta, dependiendo del tipo de injerto (autólogo, singénico o alogénico), enfermedad subyacente, régimen de acondicionamiento previo y sobre todo de la existencia o no de una EICHC y su correspondiente tratamiento inmunosupresor adicional. Es frecuente detectar deficiencias celulares y humorales hasta 1 ó 2 años después del trasplante o incluso en períodos superiores. La reconstitución inmune es más rápida en los trasplantes de células progenitoras de sangre periférica.

#### RECOMENDACIONES GENERALES (Tabla 4)

- **Difteria, tétanos, tos ferina:** el riesgo de adquirir difteria y tétanos en el primer año postrasplante es bajo. Pueden obtenerse respuestas inmunes adecuadas con 3 dosis de toxoide (Td), a los 12, 14 y 24 meses en mayores de 7 años. En menores de 7 años, aunque no existen datos concretos sobre la inmunogenicidad del componente pertusis en trasplantados, se recomiendan tres dosis con DTPa. Durante el primer año, ante una herida con riesgo de tétanos, se recomienda la administración de gammaglobulina específica.
- ***Haemophilus influenzae b:*** la administración de tres dosis de vacuna conjugada a los 12, 14 y 24 meses induce protección. La administración de una dosis pretrasplante mejora la respuesta postrasplante.
- **Neumococo:** se ha recomendado la administración de la conjugada y/o polisacárida 23-valente, dependiendo de la edad del paciente, a los 12 y 24 meses.
- **Meningococo C:** la administración de la vacuna está en función de la incidencia local de la enfermedad. En nuestro medio se recomienda poner tres dosis a los 12, 14 y 24 meses.
- **Triple vírica:** a los 24 meses del TMO, si hay una adecuada recuperación inmune y en ausencia de EICHC, puede administrarse una primera dosis de SRP y una segunda a partir de un mes o más. Pacientes susceptibles que hayan tenido algún contacto deben recibir inmunización pasiva con gammaglobulinas.
- **Varicela:** la vacuna de la varicela está en fase de estudio en estos pacientes. En principio está contraindicada antes de los 24 meses y siempre que haya dudas sobre la recuperación inmune del paciente.

**Tabla 4. Calendario de vacunación en niños sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)**

Vacuna o Toxoide	Esquema vacunal: n° de dosis y tiempo postrasplante
(<7 años) DTPa/DT (1)	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
(>7 años) TD/dTpa (2)	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Vacuna conjugada frente a Hib	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Hepatitis B (3)	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Hepatitis A (4)	1 dosis: 12 meses
Neumococia 23 valente (5)	2 dosis: 12 y 24 meses
Meningococo C conjugada (6)	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Gripe (unidades o fracciones subcelulares) (7)	Anual: inicio a los 6-12 meses
Polio parenteral (VPI)	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
Sarampión/Rubéola/Parotiditis (8)	2 dosis: 24 meses y 30 ó 36 meses
Varicela	Contraindicada (9)

- (1) DT, en el supuesto de que exista una contraindicación para la administración de vacuna frente a pertusis.
- (2) Td/dTpa, toxoide diftérico y tetánico tipo adulto; pa, acelular de tos ferina para adulto.
- (3) A los 2 meses de la tercera dosis ha de comprobarse la seroconversión. Si no es adecuada se propone una nueva tanda con tres dosis adicionales.
- (4) En mayores de 24 meses si son población de riesgo (enf. hepática, EICHC o áreas con especial incidencia de hepatitis A).
- (5) No hay datos sobre la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en pacientes sometidos a TPH, pero es posible que sea más inmunógena y efectiva.
- (6) Mientras la situación epidemiológica lo aconseje.
- (7) La vacunación sólo es efectiva a partir de los 6-12 meses del postrasplante. Los niños menores de 9 años que son vacunados por primera vez deben recibir dos dosis de vacuna separadas por un mes. La exposición a gripe antes de estar vacunado o en las 6 semanas siguientes debe ser tratada profilácticamente con la administración de amantadina o rimantadina durante dos semanas.
- (8) Sólo debe administrarse en el caso de que el paciente haya recuperado la inmunocompetencia, en ausencia de EICHC.
- (9) Se está utilizando en protocolos de investigación, a partir de los 24 meses en pacientes que hayan recuperado la inmunocompetencia.

Fuente: CDC. MMWR 2000; 49 (RR-10): 1-27.

En pacientes susceptibles con contacto positivo debe administrarse la VZlg.

- **Poliomielitis:** la reinmunización frente a polio debe realizarse exclusivamente con VPI, tanto a pacientes trasplantados como a posibles contactos. Se administrarán tres dosis a las 12, 14 y 24 meses. No hay datos sobre la necesidad de dosis adicionales.
- **Gripe:** dado que el riesgo de gripe es sustancial, una vez pasados los primeros 6 a 12 meses del TPH, debe realizarse una reinmunización anual cada otoño con una vacuna de gripe inactivada (de unidades o fracciones celulares).
- **Hepatitis B:** la inmunogenicidad de la vacuna en estos pacientes no está bien establecida. En base a la respuesta observada frente a otros antígenos proteicos, se recomienda la administración de tres dosis a los 12, 14 y 24 meses y una posterior determinación de niveles de anticuerpo frente a HbsAg. Si son negativos se recomiendan tres dosis adicionales.
- **Hepatitis A:** la administración rutinaria de la vacuna no está recomendada, pero debe considerarse a partir de los 12 meses en pacientes afectados de enfermedad hepática crónica o EICHC. Requiere la administración de dos dosis.
- **Contactos familiares y cuidadores de pacientes trasplantados:** deben tener inmunidad o inmunizarse frente a poliovirus, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, gripe y hepatitis A y B.
- **Donante:** puede ser útil completar el calendario vacunal del donante, incluso adelantando algunas dosis de vacuna con objeto de mejorar la inmunidad de adopción. La administración de dosis de recuerdo al receptor también puede acortar el periodo de tiempo en que carece de anticuerpos protectores. En ambos están contraindicadas vacunas con microorganismos vivos dentro de las 4 semanas previas al trasplante, por el peligro de infección diseminada en el trasplantado.

## Pacientes sometidos a trasplantes de órganos

### VACUNACIÓN PRETRASPLANTE

Los niños afectados de enfermedades crónicas susceptibles de ser tratados con trasplante de órganos sólidos tienen una mayor susceptibili-

dad a padecer determinadas infecciones, incluso en fases iniciales de su enfermedad, cuando su sistema inmune está aún preservado. Por tanto, hay que procurar inmunizar al paciente antes del trasplante, cuando el sistema inmunológico conserva aún una capacidad de respuesta adecuada. Cuando un paciente entra en un programa de trasplante de órgano sólido es muy importante revisar su calendario vacunal y tratar de completarlo antes de iniciar medidas terapéuticas que conlleven inmunosupresión. El tipo de vacunas que deben administrarse y el intervalo entre ellas dependerá de la edad del niño en el momento de la valoración. De ser necesario se procederá a utilizar pautas de vacunación acelerada (tabla 1).

La vacunación frente a hepatitis B está indicada en todas las personas que van a recibir un trasplante hepático. Si no es posible aplicar el esquema clásico de 0,1 y 6 meses, se ha demostrado que un esquema de 0, 7 y 21 días induce unos títulos de anti-HBs adecuados. En los niños con hepatopatía crónica está indicada la vacunación frente a Hepatitis A y en especial los que están en programa de trasplantes. Se debe administrar dos dosis separadas en la medida de lo posible por 6 meses.

En general, las vacunas van a ser más inmunógenas antes del trasplante y las vacunas de virus vivos están contraindicadas mientras se mantenga un tratamiento inmunosupresor (mínimo de 24 meses). En los candidatos mayores de 12 meses, si previamente han sido vacunados, hay que determinar los títulos de anticuerpos frente a SRP y varicela. Aquellos que sean susceptibles deben de ser vacunados frente a dichas enfermedades al menos 4 semanas antes del trasplante. Un año después del trasplante dichos títulos de anticuerpos deben ser determinados nuevamente. Si no existe una protección adecuada, en caso de contacto con un caso positivo, deberán ser tratados con inmunización pasiva (inmunoglobulinas específicas).

Las vacunas inactivadas, toxoides, conjugadas y recombinantes no están contraindicadas. Tras el trasplante, DTpa/ dT/ dTpa (según edad), Hib, hepatitis A y B, PVI, gripe, neumocócica conjugada y polisacárida, pueden ser administradas. Los datos sobre la inmunogenicidad de las mismas son limitados. Una mayoría de expertos recomiendan esperar un período de 6 meses a 12 meses para reiniciar la pauta de inmunización postrasplante (tabla 4), cuando el tratamiento inmunosupresor es menos intenso.

## VACUNACIÓN POSTRASPLANTE (Tabla 5)

Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas.

Dado que la respuesta inmunitaria alcanzada por las vacunas inactivadas es menor, puede ser necesaria la administración de dosis mayores o revacunaciones periódicas. El cribado serológico postvacunal puede servirnos para orientarnos en este sentido.

La administración de transfusiones sanguíneas, hemoderivados o inmunoglobulinas, interfieren con la capacidad inmunogénica de las vacunas atenuadas durante un período considerable de tiempo (3-11 meses). No deben administrarse inmunoglobulinas en las 2 a 3 semanas siguientes a una vacuna atenuada.

**Tabla 5. Pauta de revacunación postrasplante de órgano sólido**

VACUNA	Período postrasplante
<b>Triple vírica</b>	Contraindicada en los 2 años posteriores
<b>Poliomielitis</b>	VPI a partir de los 6 meses
<b>Varicela</b>	Contraindicada en los 2 años posteriores
<b>DTP/Td/dTpa</b>	A partir de 6 meses y cada 10 años < 7 años DTPa > 7 años Td o dTpa
<b>H. influenzae b</b>	A partir de 6 meses Dosis de refuerzo si anti-PRP < 0,1 microgr/ml
<b>Neumococo</b>	A partir de 6 meses < 2 años Pn7v conjugada > 2 años 23 v polisacárida o combinación con Pn7v
<b>Meningococo C</b>	A partir de 6 meses
<b>Hepatitis A</b>	A partir de 6 meses
<b>Hepatitis B</b>	A partir de 6 meses Dosis de refuerzo si antiHBs < 10 mU/ml
<b>Gripe</b>	A partir de 6 meses

VPI (polio inactivada)

Td (difteria, tétanos tipo adulto)

dTpa (difteria, tétanos y tos ferina tipo adulto)

Pn7v (neumococo conjugada 7 valente)

DTPa (difteria, tétanos y tos ferina acelular)



Un estímulo antigénico en el niño trasplantado puede desencadenar una respuesta inmunitaria no específica, que aumenta el riesgo de rechazo. Por ello ha de retrasarse el inicio de la reinmunización hasta fases de función estable del injerto, aproximadamente entre 6 y 12 meses, coincidiendo con el descenso en las pautas de inmunosupresión.

Los contactos domiciliarios y personal sanitario deben de estar adecuadamente vacunados.

## Niños asplénicos

El bazo es el órgano con mayor contenido de tejido linfático del organismo y desarrolla un papel importante en la defensa del huésped frente a la infección. Es esencial para la producción de determinados anticuerpos, actúa como filtro mecánico de los microorganismos y produce sustancias opsonizantes que favorecen la fagocitosis. La asplenia es consecuencia de: la resección quirúrgica del bazo; ciertas enfermedades como la drepanocitosis o la talasemia (asplenia funcional); la asplenia congénita. Todos los pacientes asplénicos, independientemente de su etiología, presentan un riesgo incrementado de desarrollar una sepsis fulminante que rápidamente progresa a coagulación intravascular diseminada, púrpura fulminans y muerte. En comparación con niños inmunocompetentes no esplenectomizados, la incidencia y mortalidad por septicemia en niños asplénicos es muy superior (> 50 veces), especialmente los esplenectomizados por traumatismo y en pacientes afectos de hemoglobinopatías.

Los microorganismos patógenos de mayor riesgo de sepsis son las bacterias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* así como otros streptococos, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y bacilos gram negativos tipo *Salmonella species*, *Klebsiella species* y *Pseudomonas auroginosa*. También, fuera de nuestro medio, presentan un riesgo incrementado de malaria fatal y babesiosis grave.

Una mayoría de episodios de sepsis ocurren en los dos primeros años tras la esplenectomía, si bien hay un riesgo especialmente elevado en los cinco primeros años. Con objeto de evitar las complicaciones infecciosas de los pacientes asplénicos es importante poner en práctica una serie de medidas preventivas que incluyen una adecuada inmunización, profilaxis antibiótica y medidas de educación sanitaria.

## RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA EL NIÑO ASPLÉNICO

- **Neumococo.** Todos los casos deben recibir la vacunación antineumocócica. En pacientes menores de dos años la vacuna recomendada es la vacuna conjugada 7-valente; se recomienda revacunación con polisacárida 23-valente a partir de los dos años. En mayores de cinco años está indicada la vacuna polisacárida 23-valente o bien puede procederse a la administración combinada de ambas.
  - Ante una esplenectomía electiva ha de procederse a la vacunación 15 días antes del procedimiento quirúrgico.
  - Si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor, hay que esperar un período de 6 meses desde su finalización para vacunar; durante ese tiempo mantener una profilaxis oral con penicilina.
  - Hay que revacunar a los 5 años de la primera dosis o los 3 años en pacientes inmunodeprimidos o afectados de drepanocitosis.
- **H. influenzae b.** Si el niño no está previamente vacunado, ha de vacunarse frente a Hib de acuerdo con la pauta normal.
- **Meningococo.** Si el niño no está previamente vacunado, se procederá a la administración de la vacuna conjugada antimeningocócica C. Si las condiciones epidemiológicas así lo recomendasen, podría utilizarse la vacuna polisacárida meningocócica cuadrivalente en niños mayores de dos años. Esta vacuna requiere dosis de recuerdo cada tres a cinco años.
- **Gripe.** Todos los pacientes deben recibir la vacuna anual de la gripe para disminuir el riesgo de infecciones bacterianas secundarias.
- **Profilaxis antimicrobiana.** Con objeto de evitar fundamentalmente la infección neumocócica, se recomienda la administración de penicilina oral (125 mg/c 12h < 5 años; 250 mg/c 12 h > 5 años) o de amoxicilina (20 mg/Kg/día) durante los primeros 5 años de la vida o en los 5 años siguientes a la esplenectomía. Incluso algunos autores recomiendan hacer profilaxis de por vida. Dado el progresivo incremento de cepas resistentes a dichas pautas existe una importante controversia sobre la posible eficacia de este tipo de abordaje profiláctico.

- Parece más lógico y eficaz informar adecuadamente al propio paciente y/o familiares responsables de las medidas a tomar ante el inicio de un cuadro febril o formarles para que tengan la capacidad de identificar síntomas y signos de inicio de un cuadro séptico y la manera de actuar con urgencia.
- Siempre que sea posible deben considerarse alternativas a la esplenectomía, como son las esplenectomías parciales.

## Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Immunizations in special clinical circumstances. In: Pickering LK, ed. 2003 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 66-98.

Avigan D, Pirofski LA, Lazarus HM. Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 171-83.

Bridgen ML, Pattullo A, Brown G. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: The need for improved education, documentation, and use of a practical checklist. *Am. J. Hematol* 2000; 65: 25-29.

Brown JM, Weissman IL, Shizuru JA. Immunity to infections following hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Immunol*. 2001; 13: 451-7.

Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin. Infect. Dis*. 2000; 30: 857-869.

Campins M, Moraga F. Calendarios vacunales en situaciones especiales. En: Campins M, Moraga F (Eds.). *Vacunas 2003*. Prous Science, Barcelona 2003; 101-116

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).

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic 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.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunaciones en situaciones especiales. En: *Manual de vacunas en Pediatría*. Editorial Litofinter, Madrid 2001; pp. 417-462.
- Davies JM, Barnes R, Milligan D. British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin. Med.* 2002; 2: 440-444.
- Iglesias J, López J, Campins M y col. Vacunaciones y trasplante de órgano sólido: revisión y recomendaciones. *An Pediatr* 2003; 58: 364-375.
- Immunisation of the Immunocompromised Child. Best Practice Statement. Royal College of Paediatrics and Child Health. 2002. ISBN 1-900954-67-2. [www.rcpch.ac.uk](http://www.rcpch.ac.uk).
- Kapoor N. Immunological recovery post-hematopoietic stem cell transplantation: role of prophylactic prevention of infection in post-transplant period. *Pediatr Transplant* 1999; 3 Suppl 1:14-8.
- Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:483-520.
- Marec-Berard P, Floret D, Schell M y col. Immunization for children treated for solid tumors: what are the guidelines? *Arch Pediatr.* 2001; 8: 734-743.
- Maltezou HC, Kafetzis DA, Abisaid D, Mantzouranis EC, Chan KW, Rolston KV. Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 307-12.
- Molrine DC. Recommendations for immunizations in stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2003; 7 Suppl 3: 76-85.
- Ridgway D, Wolf LJ. Active immunization of children with leukaemia and other malignancies. *Leuk Lymphoma* 1993; 9: 177-192.
- Ruiz J, Arístegui J, Bernacer M y col. Recomendaciones de uso de la vacuna antivariçela en niños inmunocomprometidos. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 113-118.
- Singhal S, Mehta J. Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 637-46.

- Stark K, Günther M, Schönfeld G y col. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359: 957-965.
- Storek J, Viganego F, Dawson MA, Herremans MM, Boeckh M, Flowers ME, Storer B, Bensinger WI, Witherspoon RP, Malone y DG. Factors affecting antibody levels after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2003; 101: 3319-24.
- Vernacchio L, Neufeld EJ, McDonald K y cols. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J. Pediatr* 1998; 133: 275-278.
- Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: Current best practice preventive measures are not being followed. *J. Clin. Pathol* 2001; 54: 2214-2218.

## 12.b. II. Vacunación en niños con infección por VIH

J.TOMÁS RAMOS AMADOR Y ENRIQUE BERNAOLA ITURBE

### Generalidades

A pesar de los grandes avances acontecidos en los últimos años en el tratamiento de la infección VIH en niños, continúa existiendo un grado variable de inmunosupresión y por tanto estos pacientes presentan un riesgo aumentado de infecciones. Además, las infecciones en ellos pueden ser muy graves, y son con frecuencia recurrentes con alto grado de morbilidad, lo que hace más imperiosa la necesidad de vacunarlos. A pesar de que desarrollan una menor y más breve respuesta inmune específica a las vacunas, y la efectividad es menor que en el niño inmunocompetente, las inmunizaciones proporcionan aún una importante protección frente a la enfermedad en una elevada proporción de estos niños. Como consecuencia de la infección por el VIH por transmisión vertical, se produce un bloqueo en el desarrollo del sistema inmune con una inmunodeficiencia progresiva. La capacidad para responder a antígenos proteicos ha estado relativamente bien preservada en los primeros meses de vida, en comparación a la respuesta frente a antígenos polisacáridos. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) mejora la inmunosupresión y la respuesta a las vacunas, pero no reestablece por completo la inmunidad específica, y de ahí la necesidad de vacunar. Incluso en niños con máxima supresión de carga viral y linfocitos CD4 altos, se ha documentado que se van perdiendo niveles de anticuerpos específicos con el tiempo de manera relativamente rápida, así como se ha demostrado una pérdida de la memoria inmunológica, base de la eficacia vacunal y de ahí la necesidad de revacunar y de hacer estudios serológicos para monitorizar los niveles de anticuerpos específicos frente a la diferentes vacunas y en distintas situaciones de inmunosupresión. No obstante, dado el riesgo que pueden comportar algunas vacunas vivas en situaciones de inmunodepresión importante, se acostumbra a esperar a que el porcentaje de CD4 ascienda por encima de un cierto umbral, variable según la infección, para iniciar la inmunización con vacunas de virus vivos. Por otro lado, con frecuencia, los niños con infección VIH recibieron la mayor parte de sus vacunas antes de la dispo-

bilidad del TARGA y antes de que algunas nuevas vacunas estuvieran disponibles, lo que significa que se administraron esquemas diferentes a los recomendados en niños seguidos longitudinalmente desde el nacimiento. En esta situación, es posible que los niños no estén protegidos, por lo que se ha sugerido que se debería considerar revacunar una vez iniciado el TARGA y mejorada la situación inmune. Además de la vacunación, son importantes otras formas de prevención. Se debe evitar la exposición, con medidas de aislamiento del caso índice, cuando se conozca o sea posible, y se debe hacer profilaxis postexposición, ya sea con inmunoglobulinas o quimioprofilaxis en contactos de enfermedad meningocócica, por *H. influenzae* tipo b o tuberculosis. También se recomienda que todas las personas que convivan con el niño y sean potencialmente susceptibles a diversos antígenos, estén correctamente vacunadas, incluso con algunas vacunas no incluidas en calendario vacunal, como ocurre con la vacuna antigripal. Esta medida es también aplicable al personal sanitario.

## Recomendaciones de vacunación

Desde una perspectiva global, las recomendaciones de vacunación a niños con infección VIH varían según la epidemiología y gravedad de la enfermedad prevenible, de la seguridad en la población VIH (+), del grado de inmunodepresión (tabla 1) y la disponibilidad de vacunas.

Las recomendaciones vacunales difieren en niños del mundo desarrollado con baja prevalencia de la infección y de regiones en las que a la alta prevalencia de la enfermedad se une una falta de medicación anti-retroviral, y una disponibilidad de vacunas muy inferior a la del mundo desarrollado. Por este motivo, los calendarios vacunales dictados por diversas Organizaciones son distintos según a qué zona geográfica vayan dirigidos (tabla 2).

No existe contraindicación alguna para administrar el resto de las vacunas que no son de microorganismos vivos. Por consiguiente, el calendario vacunal, en general, difiere poco respecto al del niño inmunocompetente (tabla 3). No obstante, debe ser ampliado con vacunas disponibles no incluidas en nuestro calendario vacunal como la de la varicela, con la consideración realizada previamente, y la antineumocócica conjugada. Estas vacunas ya están incluidas universalmente en algunos países occidentales por ser seguras y eficaces, si bien se requieren

**Tabla 1. Grados de inmunosupresión en los niños con infección VIH según número absoluto y porcentaje de CD4 según la clasificación de los CDC**

CATEGORÍA INMUNOLÓGICA	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	células / $\mu$ l	%	células / $\mu$ l	%	células / $\mu$ l	%
<b>I Sin inmunodepresión</b>	$\geq 1500$	$\geq 25$	$\geq 1000$	$\geq 25$	$\geq 500$	$\geq 25$
<b>II Inmunodepresión moderada</b>	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
<b>III Inmunodepresión grave</b>	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

**Tabla 2. Calendarios vacunales recomendados por la OMS/UNICEF y ACIP (Committee of Immunization Practices) para la vacunación en niños infectados por VIH**

Vacuna	OMS/UNICEF Infección VIH asintomática	OMS/UNICEF Infección VIH sintomática	ACIP Niños con VIH/SIDA
BCG	Sí (nacimiento)	No	No
DTP	Sí (6-10-14 semanas)	Sí	Sí (pertusis acelular)
Polio oral	Sí (0-6-10.14 semanas)	Sí	No (usar VPI)
Sarampión	Sí (6-9 meses)	Sí	Sí (no si CD4<15%)
Hepatitis B	Sí (como niños no infectados)	Sí	Sí
Fiebre amarilla	Sí	No	Sí
Neumocócica	-	-	Sí
<i>H influenzae b</i>	-	-	Sí
Meningococo	-	-	Sí
Gripe	-	-	Sí (no en < 6 meses)
Varicela	-	-	Sí

Modificado de Obaro SK et al. Lancet Infect Dis 2004;4:510-18



**Tabla 3. Inmunizaciones en el niño con infección, VIH adaptado al Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría (2005)**

0	2 m	4 m	6 m	15 m	18 m	24 m	4 años	14 años
HB <sup>2</sup>	HB DTPa VPI	HB DTPa VPI	DTPa VPI		DTPa VPI		DTPa	Tdpa
				TV <sup>3</sup> Varicela <sup>4</sup>		Varicela	TV	
	Hib MCC	Hib MCC	Hib MCC		Hib			
	Nc7v <sup>5</sup>	Nc7v	Nc7v		Nc7v	N 23v		

HB: Hepatitis B.

DTPa: Difteria, tétanos y tos ferina acelular.

Tdpa: Tétanos, difteria y tos ferina acelular tipo adulto.

VPI: Vacuna polio inactivada.

Hib: *Hemophilus influenzae* tipo b (conjugada).

MCC: Meningococo C conjugada.

Nc7v: Neumocócica conjugada 7 valente.

N 23v: Neumocócica polisacárida 23 valente

- Además está incluida la vacuna antigripal anualmente a partir de los 6 meses de edad. Dos dosis de 0,25 ml en menores de 3 años, y 1 dosis de 0,5 ml en mayores de 3 años (dos dosis en niños no vacunados previamente en menores de 9 años).
- VHB: Vacuna Hepatitis B. Se deben determinar títulos de anti-HBs entre 2 y 6 meses después de la 3ª dosis, y si son bajos (< 10 UI/l), revacunar con 3 dosis más. Se puede utilizar la pauta de vacunación de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses.
- Para alcanzar una mejor respuesta específica se recomiendan dos dosis con intervalo de un mes iniciadas a las 12-15 meses, y una tercera dosis de recuerdo a los 4 años de edad. Contraindicada en niños en clase C o CD4 ≤ 15%.
- La vacuna de varicela sólo indicada en niños con más del 25% de CD4 (clase CDC 1). Se administran dos dosis con un intervalo de 3 meses.
- Antineumocócica conjugada heptavalente. En el niño mayor de 2 años, no vacunado previamente, están indicadas dos dosis de vacunas conjugada de neumococo, con un intervalo de 2 meses, y una dosis posterior de recuerdo con la polisacárida 23-valente.

más estudios de eficacia y seguridad en la población VIH(+). Además, está indicada la vacuna frente a la gripe anualmente a partir de los 6 meses. El esquema y dosis de vacunación en estos niños es muy similar a los diferentes calendarios de vacunación infantil de las Comunidades Autónomas en 2004, más aún ahora que ya se recomienda en nuestro país universalmente la vacuna antipoliomielítica parenteral.

## VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS

Aunque el niño con infección VIH presenta una inmunodeficiencia celular, y teóricamente no debería recibir vacunas de virus vivos o BCG, se han descrito pocos efectos adversos tras estas vacunas en esta población, por lo tanto, y debido a la amplia distribución de la infección VIH en el mundo y a la elevada incidencia de enfermedades infecciosas potencialmente graves y transmisibles como tuberculosis o sarampión, estas dos vacunas se administran a la mayor parte de los niños, a pesar de su inmunodepresión. Sin embargo, en el niño sintomático o muy inmunodeprimido no se deben administrar, por el riesgo de diseminación. Se han descrito complicaciones graves tras la vacunación con BCG o sarampión en niños con grado importante de inmunodepresión. En este sentido, es necesario tener en cuenta que las complicaciones pueden observarse muchos meses, incluso años, después de la inmunización, describiéndose neumonitis secundaria a la vacuna del sarampión de curso fatal hasta un año después de la vacuna triple vírica, y enfermedad diseminada por *Mycobacterium bovis* en un paciente de 30 años con infección VIH vacunado con BCG al nacimiento.

**Sarampión.** No obstante, debido a que el propio sarampión puede tener un curso letal en el tercer mundo hasta en el 40% de los niños infectados, está indicada la vacuna cuando el porcentaje de linfocitos CD4 es superior al 15%. Como la respuesta a la vacuna del sarampión en niños con infección VIH es subóptima e impredecible, se recomiendan dos dosis con intervalo de un mes iniciadas a las 12-15 meses. A los 4 años de edad está indicada una tercera dosis de recuerdo. Sin embargo, tampoco se ha obtenido buena respuesta inmunogénica tras la segunda dosis, y se desconoce cuál es la respuesta inmune tras TARGA, terapia que reciben la mayoría de los niños identificados precozmente. En situación de epidemia, la primera dosis se debería administrar a partir de los 6 meses.

**Varicela.** La vacuna está indicada en niños asintomáticos en clase inmunológica I de los CDC (tabla 1). Aunque no se han descrito casos graves tras su administración, estos teóricamente son posibles.

La vacuna frente a varicela está también indicada con una pauta de dos dosis con intervalo de 1-2 meses, pudiendo comenzar a los 12-15 meses. La varicela produce una importante morbilidad en niños con

infección VIH, en quienes las recurrencias de herpes zóster son frecuentes, sobre todo cuando la primoinfección se ha producido en un niño con CD4 bajos. Puesto que existe un riesgo de varicela importante en el niño susceptible, está indicada la vacuna en los niños asintomáticos o levemente sintomáticos (estadios N o A de los CDC) y con CD4 altos (clase I de los CDC). No se debe administrar la vacuna a niños que estén en un grado de inmunodepresión mayor que éste. En la era actual es excepcional administrar gammaglobulina intravenosa a estos pacientes como tratamiento de su infección VIH. No obstante, es importante tener en cuenta que a las dosis habituales de 400 mg/kg se debería esperar al menos 8 meses hasta poder administrar vacunas de varicela y triple vírica.

**BCG.** Ha sido administrada a miles de niños con infección VIH en el mundo en los primeros meses de vida, y las complicaciones son poco frecuentes, por lo que está recomendada en países en vías de desarrollo y no en países occidentales, donde la incidencia de tuberculosis es mucho menor.

**Poliomielitis.** Se debe administrar la vacuna de la polio parenteral de virus inactivados (tipo Salk) en lugar de la oral de virus vivos atenuados, si bien es extremadamente raro que pueda producirse una poliomyelitis tras esta vacuna oral, como lo prueba el hecho de que sólo se han descrito dos casos de polio tras vacunar a varios cientos de miles de niños infectados.

**Fiebre amarilla.** La vacuna frente a la fiebre amarilla se administra de forma rutinaria a los niños en zonas endémicas. En los niños infectados por VIH se restringe su uso a los que tiene una cifra de CD4 > 15%. La respuesta anticorporeal que produce la vacuna en estos niños es significativamente más reducida que la que se observa en niños no infectados.

## VACUNAS INACTIVADAS

**Hepatitis B.** Como estos niños tienen una peor respuesta inmune a la vacuna de hepatitis B, se recomienda en ellos vacunar con el doble de dosis. No obstante, como no se conoce el estado de infección de VIH al nacimiento, y hoy día la mayoría de los recién nacidos de madre seropositiva no resultan infectados, la dosis de vacuna al nacimiento es la habitual. A los 2 meses, es posible conocer el estado de infección en la

mayoría de las ocasiones, y se debe continuar con la pauta habitual, dos dosis a los 2 y 6 meses, con la dosis correspondiente, según el estado de infección. Se deberían determinar títulos de anticuerpos a los 2-3 meses de la tercera dosis y revacunar en el paciente que no ha alcanzado un título protector.

**Hepatitis A.** Esta vacuna no está indicada en estos niños. Ahora bien, los pacientes con hepatopatía crónica, como los coinfectados por virus C de la hepatitis, presentan un riesgo aumentado de hepatitis grave si se infectan por el virus de la hepatitis A. En ellos, y en niños que viajan a zonas de alta incidencia de hepatitis A, se debe administrar esta vacuna. Existe experiencia, limitada, que ha mostrado la seguridad de la vacuna en niños con infección VIH. La pauta recomendada es de dos dosis con intervalo de 6 meses, si bien se ha documentado menor respuesta inmune que en el niño inmunocompetente, incluso con CD4 altos, y por ello podría plantearse una tercera dosis de recuerdo. Esta vacuna estaría indicada en sus habituales presentaciones pediátricas a partir de los 12 meses.

**Gripe.** La vacuna de la gripe se recomienda a los niños infectados por el VIH dado que tienen una mayor susceptibilidad para la infección y puede ser de una mayor gravedad dada su inmunodeficiencia.

**Rotavirus.** No hay experiencia con las nuevas vacunas de rotavirus pero la infección por este microorganismo es de una gravedad extrema en países en desarrollo por lo que puede tratarse de un excelente complemento para niños infectados por VIH. Por el momento, no se trata de una vacuna que esté recomendada sin haber hecho antes estudios que demuestren su falta de efectos adversos graves.

**Difteria.** El toxoide diftérico produce en niños VIH una respuesta menor que en niños inmunocompetentes con unas cifras muy dispersas de seroconversión, pero no superando el 70%. Y además, la seroprotección se pierde en 3-4 años.

**Tétanos.** El toxoide tetánico tiene una respuesta menor en los niños VIH que en los inmunocompetentes pero sin grandes diferencias como sucede con otras vacunas, también la protección se pierde a partir de los 36 meses.

**Tos ferina.** Frente a la tos ferina se debe usar la vacuna acelular por ser menos reactogénica que la de células enteras que se usa en los

países en desarrollo. No existen experiencias en inmunogenicidad y prolongación de la protección con estas vacunas pero se tienen indicios de que la respuesta es más débil y menos duradera que en los niños inmunocompetentes

Los niños con infección VIH tienen un riesgo aumentado de infecciones por bacterias encapsuladas como consecuencia del bloqueo de la maduración del sistema inmune por acción del VIH, que conduce a una pobre respuesta a antígenos polisacáridos.

**H. influenzae tipo b.** La respuesta de anticuerpos a las vacunas conjugadas frente a *H. influenzae* tipo b han sido menores y menos duraderas en niños infectados comparado con niños inmunocompetentes. A pesar de que en la mayoría de los niños infectados disminuyen los títulos por debajo de 1mg/ml al año de la vacunación, no se han documentado fallos vacunales significativos, lo que sugiere que en su mayoría están protegidos frente a enfermedades invasoras por *H. influenzae* tipo b. Es importante recordar que el número de niños infectados por el VIH inmigrantes está creciendo en nuestro país, y con frecuencia estos pacientes no han sido vacunados o lo han sido de forma incompleta, por lo que es necesario vacunarlos con vacuna frente a Hib a las dosis correspondientes según su edad.

**Meningococo C.** En nuestro país está indicada la vacuna antimeningocócica conjugada frente al serogrupo C en todos los niños con infección VIH independientemente de la edad. Hay que tener en cuenta que a pesar de la vacuna estos niños presentan un riesgo aumentado. Se ha demostrado que aún con una buena respuesta inmunológica y virológica al TARGA, el título de anticuerpos protectores es bajo, así como la proporción de niños que los alcanzan, incluso tras una segunda dosis de vacuna. Por consiguiente, no existe protección completa. Aunque están poco descritas las enfermedades meningocócicas invasoras en esta población, se han comunicado casos a pesar de la vacuna conjugada. Además, hay que tener en cuenta que es habitual en la actualidad la retirada de la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y es excepcional hoy en día administrar gammaglobulina i.v como terapia de la infección VIH, medidas comunes en la era preTARGA que podrían ofrecer cierta protección frente a la enfermedad meningocócica, y por tanto estos niños se consideran de riesgo. En menores de dos años se recomiendan tres dosis, y en los mayores de esta edad suele adminis-

trarse una dosis única, aunque algunos clínicos consideran apropiada una segunda dosis a los dos meses de la primera. Se desconoce si estos pacientes requieren dosis de recuerdo, lo cual no suele hacerse en la práctica clínica. Existe una presentación de vacuna meningocócica que en su ficha técnica indica únicamente una primovacuna de dos dosis, en varias CC.AA. se ha adoptado esta pauta de vacunación y parece prudente por el momento en los niños infectados por VIH administrar una tercera dosis, bien a los dos meses de la segunda o a los 12 meses de vida, y que tenga un efecto de recuerdo.

**Neumococo.** Es evidente la necesidad de vacunar a estos niños, pues el riesgo de enfermedad neumocócica está aumentado entre 3 y 41 veces, respecto al niño inmunocompetente. En este sentido, algunos grupos consideran al niño con infección VIH como de alto riesgo de padecer enfermedad neumocócica, para distinguirlo de otros grupos de menor riesgo como los niños con enfermedades crónicas como diabetes, nefropatas, hepatopatas, cardiopatas o con patología pulmonar crónica. Esta distinción es importante, tanto por la necesidad de dosis repetidas como por el tipo de vacuna a administrar. La respuesta de anticuerpos tras la vacuna con antígenos polisacáridos es muy pobre, incluso en niños con buena respuesta al TARGA, y la protección clínica muy moderada. Las vacunas conjugadas son más inmunógenas y además inducen memoria inmunológica. Alrededor del 80% de los niños con infección VIH alcanza títulos protectores. Existen datos que muestran un aumento de la inmunogenicidad de las vacunas polisacáridas cuando previamente se ha vacunado con las conjugadas. Por ello, se debería hacer una pauta de vacunación mixta. En nuestro país se recomienda iniciar la inmunización con vacuna heptavalente pues proporciona cobertura frente a la mayoría de los serotipos prevalentes. La pauta indicada en menores de dos años es de tres dosis con intervalo de 2 meses y un recuerdo a los 15-18 meses, seguido de amplificación con la vacuna polisacárida 23 valente a los dos años. En niños entre 2 y 5 años se recomiendan dos dosis de la vacuna heptavalente y un recuerdo a los 2 meses con la vacuna polisacárida. Las recomendaciones en niños de 5 o más años difieren de unos países a otros. Algunos grupos de expertos, entre los que se incluye la Academia Americana de Pediatría, no consideran de elección la vacunación con la conjugada, pues la cobertura vacunal es menor a esta edad, y sería más amplia con la polisacárida. Sin embargo, otros grupos de expertos consideran al niño VIH de máximo

riesgo de enfermedad neumocócica y argumentan que se debería alcanzar la máxima protección, por lo cual sus recomendaciones son iguales que para los niños entre 2 y 5 años. En los niños previamente vacunados con la vacuna polisacárida no está clara cuál es la pauta más idónea. Una práctica posible, sobre todo en niños que recibieron varios años antes su última dosis de la vacuna 23-valente, es administrar dos dosis de la conjugada seguidas de un recuerdo con la vacuna polisacárida. Se debe dar una dosis adicional de vacuna polisacárida a los 3-5 años.

No se ha demostrado que exista un riesgo mayor de progresión de la infección VIH tras la administración de vacunas. Algunos estudios en la era preTARGA han objetivado un aumento transitorio de la carga viral tras algunas vacunas, sin repercusión clínica o inmunológica.

## Consideraciones finales

Es llamativo en nuestro entorno la excepcional ocurrencia de enfermedades vacunables en los niños inmunodeprimidos por tener una infección VIH, a pesar de haber insistido en la mala respuesta a las vacunas en estos niños y la escasa duración de la seroprotección. Esto se puede explicar debido al efecto de “protección de grupo o rebaño” que hace a los niños no vacunados, o con una respuesta inmunitaria deficiente, estar protegidos frente a infecciones cuyos agentes causales no circulan entre la población debido al alto grado de vacunación. Prácticamente, salvo el tétanos, la rabia y la encefalitis japonesa cuyas vacunas no producen ni “inmunidad ni protección de grupo o rebaño”, el resto de vacunas son capaces de actuar protegiendo al colectivo y algunas administradas por vía oral pueden tener además la característica de conferir inmunidad a los no vacunados.

Es necesario volver a insistir que en muchas ocasiones estos niños conviven con sus padres que suelen estar también infectados e inmunodeprimidos y, por lo tanto, es una necesidad que sean vacunados correctamente para evitar la transmisión de infecciones a sus convivientes.

El tratamiento del niño nacido de madre VIH pero no infectado con respecto a las vacunaciones, debe ser similar al que se tiene con los niños hijos de madre seronegativa, en cuanto a que van a tener una respuesta anticorpal a las vacunas correcta y por lo tanto no hay que incre-

mentar el número de dosis. Podría considerarse ampliar el espectro de inmunizaciones, administrándoles las vacunas de gripe, varicela y conjugada antineumocócica, con el objeto de evitar estas infecciones a sus convivientes inmunodeprimidos.

## Bibliografía

- Arrazola MP, de Juanes JR, Ramos JT, Aragón AJ, García de Codes A. Hepatitis B vaccination in infants of mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1995; 45: 339-341.
- Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Vacunaciones en situaciones especiales. Manual de Vacunas en Pediatría. Ed. Litofinter Madrid 2001, 433-437.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (no.RR-12): 1-15.
- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. En Peter G. Ed. Red Book. 26th edic. Elk Grove Village 2003; 78-80.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones del nuevo calendario vacunal español. Boletín informativo de la AEP 2003, nº 23(abril): 6-7.
- Finn A, Booy R, Moxon R, Sharland M, Heath P. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children? *Arch Dis Child* 2002; 87: 18-21.
- Goñi P, Cohen B, Jin L, Watkins R, Tudor-Williams G. MMR vaccine in HIV-infected children-potential hazards? *Vaccine* 2001; 19: 3816-9.
- Melvin AJ, Mohan KM. Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2003; 111: 641-4.
- Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ*. 2003; 81:61-70. Pneumococcal vaccine be used in high-risk children? *Arch Dis Child* 2002; 87:18-21.



- Nachman S, Kim S, King J, Abrams EJ, Margolis D, Petru A, Shearer W, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics*. 2003; 112: 66-73.
- Navarro JA, Méndez M. Calendarios vacunales recomendados en la infancia. En Aristegui J, ed. *Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica*. Editorial Ciclo 2004, Bilbao, pág. 242-271.
- Yash P. Herd immunity and herd protection. *Vaccine* 2004; 22: 301-302.
- Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, Roche K, Schwartzenruber DJ, Fox CH, Fauci AS. 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: 1222-1229.
- Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 510-18.

## 12.b. III. Vacunación en niños alérgicos a las vacunas

ENRIQUE BERNAOLA ITURBE

### Introducción

Las vacunas, como los medicamentos, pueden producir reacciones alérgicas de intensidad variable, con diferentes intervalos de aparición, y de características clínicas distintas en expresividad e intensidad. No existe una clínica característica y constante de alergia a una vacuna concreta o a los componentes de una vacuna. Las más preocupantes, por poner en peligro la vida del niño, son las reacciones anafilácticas. Las reacciones cutáneas, o de otro tipo, son limitadas, molestas pero circunscritas en el tiempo y no comprometen la vida del niño.

### Reacciones alérgicas locales

Son de aparición retardada por hipersensibilidad y formación de complejos antígeno-anticuerpo que activan al complemento. Se acumulan leucocitos neutrófilos, se libera histamina y pueden causar necrosis tisular autolimitadas. Suelen producirse especialmente por una exagerada repetición de dosis de los toxoides diftérico y tetánico. Las reacciones retardadas están mediadas por linfocitos y aparecen 2 ó 3 días después de la vacunación. Se trata de una inflamación en el punto de la inyección produciendo un eritema que se puede necrosar. Es frecuente que las provoquen los componentes de las vacunas como los antibióticos y el tiomersal (derivado mercurial) presente cada vez menos en algunas vacunas de uso habitual. En estos casos se produce una dermatitis de contacto, que no contraindica la administración de nuevas dosis de la vacuna.

Puede producirse otro tipo de reacción de hipersensibilidad citotóxica en las que el antígeno se une a una célula provocando que anticuerpos citotóxicos eliminen el complejo antígeno-célula destruyendo ésta. Un ejemplo es la vacuna DTP que puede unirse a las plaquetas y dar una trombopenia por aparición de anticuerpos antiplaquetas.

## Reacciones alérgicas sistémicas

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal caracterizada por síntomas y signos a nivel cardiovascular, cutáneo, respiratorio y/o gastrointestinal. Anafilaxia es un cuadro clínico de instauración aguda, brusca con afectación multiorgánica que pone en peligro la vida del paciente. Está causada por liberación rápida y masiva de mediadores de la inflamación, a partir de basófilos y mastocitos y que afectan simultáneamente a varios órganos y sistemas. Con esta definición se agrupa a situaciones de riesgo e intensidad variable que obedecen a diferentes mecanismos patogénicos y que concitan una superación de los términos clásicos de reacción anafiláctica o reacción anafilactoide que eran cuadros similares desde el punto de vista clínico y cuya única diferencia era la mediación o no de la inmunoglobulina E (IgE).

El cuadro clínico de la anafilaxia es muy variado (tabla 1). Por lo general el tiempo desde la introducción de la sustancia desencadenante y las manifestaciones clínicas varía entre 5-10 y 120 minutos desde la exposición al agente causal. Puede haber reacciones bifásicas con reaparición de los síntomas a las 8-12 horas después del cuadro inicial pudiendo prolongarse la sintomatología durante 48 horas. El cuadro es de pronóstico más sombrío si el niño es asmático.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la anafilaxia**

<b>Periodo prodrómico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prurito palmo-plantar</li><li>- Prurito nasal</li><li>- Prurito pabellones auriculares</li><li>- Estornudos</li><li>- Parestesias</li><li>- Malestar general</li><li>- Intranquilidad</li></ul>
<b>Periodo de estado</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Piel: eritema, prurito, urticaria, angioedema</li><li>- Aparato respiratorio: sensación de opresión en garganta y tórax, disfagia, disfonía, ronquera, sibilancias, congestión nasal, prurito, rinorrea</li><li>- Cavidad oral: prurito en labios, lengua y paladar; edema labios y lengua</li><li>- Aparato digestivo: dolor abdominal, vómitos y diarrea</li><li>- Aparato cardiovascular: dolor torácico, arritmia, hipotensión, shock</li></ul>

Entre las causas más frecuentes de anafilaxia se encuentran las vacunas y sus componentes; los antígenos vacunales, el tiomersal, los conservantes (gelatina), los antibióticos y el látex.

Se admite que las vacunas capaces de producir anafilaxia son: sarampión, rubéola y parotiditis (SRP), hepatitis B y toxoides tetánico y diftérico. También se ha descrito algún caso de reacción causal con vacuna frente a varicela.

Diferentes estudios demuestran que la anafilaxia vacunal es extremadamente rara, entre 1-3 casos por millón de dosis administradas. La frecuencia por cada diferente preparado vacunal no es fácil de establecer, debido a que pueden administrarse simultáneamente o de forma combinada. Los datos disponibles son los registrados en la tabla 2.

**Tabla 2. Riesgo de anafilaxia según las diferentes vacunas**

Vacuna*	Riesgo por millón de dosis (95% IC)
DT	21,2 (0,5-118,1)
DTPe	1,3 (0,03-7,1)
DTPa	0
DTP-Hib	3,4 (0,4-12,1)
Hepatitis B	1,1 (0,1-3,9)
H. influenzae b	1,3 (0,03-7,1)
Triple vírica (SRP)	3,5 (0,7-10,3)
Polio oral	1,9 (0,4-5,7)
Hepatitis A, Varicela, Td (tétanos, difteria adultos), gripe, no se registran casos	El nº de dosis administradas para todas las vacunas de este estudio es diferente.

Fuente: Bohlke K Pediatrics 2003; 112: 815-820.

## Frecuencia de reacciones anafilácticas según las vacunas

### TRIPLE VÍRICA (SRP)

Estudios desde los años 1980, recogiendo un número variable de vacunados con SRP, en distintas partes del mundo dan cifras similares a las recogidas en la tabla 2.

- Estudio finlandés: 5 casos por millón de vacunados.
- Estudio VAERS (EE.UU.): 1,8 casos por millón de vacunados siendo este estudio el que recoge más vacunas administradas (94 millones de dosis).
- Estudio australiano: 4 casos de anafilaxia por millón en 1.700.000 vacunas administradas. Ninguno de los casos de anafilaxia de estos estudios falleció.

### **HEPATITIS B**

Un estudio realizado en Canadá da una frecuencia de 7,8 casos de anafilaxia por millón de dosis administradas. En la tabla 2 se aprecia una frecuencia de 1,1 casos por millón de dosis y en el estudio VAERS la cifra es de 1,67 casos por millón de dosis. Ningún paciente falleció.

### **DIFTERIA, TÉTANOS, TOS FERINA**

La incidencia que muestra un estudio inglés sobre casos de anafilaxia, con una relación causal con las vacunas Td o DTP de células enteras, es elevada, pero no se especifica la gravedad de los casos. En el estudio de EE.UU. la incidencia es de 21 casos por cada millón de vacunas Td administradas y mucho menor para la DTP.

### **VARICELA**

El estudio VAERS en EE.UU. desde 1995 a 1998 muestra una incidencia de 3 casos de anafilaxia por millón de dosis administradas. Todos los pacientes sobrevivieron. Con respecto a esta vacuna los datos publicados son incompletos debido a que solo en EE.UU. se hace vacunación sistemática a toda la población infantil.

En resumen, se puede concluir lo siguiente sobre la incidencia de reacciones anafilácticas en las vacunaciones:

- La incidencia es muy baja siendo las vacunas que más frecuentemente producen anafilaxia: SRP, hepatitis B, DTP y Td.
- Las reacciones publicadas no siguen criterios similares de diagnóstico y de gravedad y en ocasiones el intervalo de aparición tras la vacunación es muy alargado.

- En los estudios revisados no se han comunicado fallecimientos con ninguna de las vacunas.
- No se ha identificado qué componente vacunal ha sido el responsable de la anafilaxia.
- Parece que la anafilaxia es más frecuente tras la administración de vacunas en niños asmáticos.
- Como norma general no se debe vacunar con una segunda o tercera dosis si con la dosis precedente se desencadena una anafilaxia.

### Diagnóstico de anafilaxia

Todo el personal sanitario que administre vacunas debe saber distinguir una anafilaxia de otras reacciones postvacunales como desvanecimientos, ansiedad y crisis convulsivas (tabla 3).

Una situación que puede producirse tras la administración de una vacuna es la denominada “reacción de hipotonía-hiporrespuesta”, se trata de un episodio de disminución del sensorio, que puede evolucionar a pérdida de conciencia acompañada de palidez, cianosis, hipotonía

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre desvanecimiento (reacción vagal) y anafilaxia**

	Desvanecimiento	Anafilaxia
<b>Comienzo</b>	Inmediato tras la inyección	Se retrasa entre 5-10 minutos después de la inyección
<b>Piel</b>	Pálida sudorosa fría y húmeda	Enrojecida, párpados hinchados, enrojecimiento facial; rash generalizado que hace relieve y pruriginoso
<b>Respiratorio</b>	Respiración normal o profunda	Ruidos respiratorios de obstrucción bronquial (sibilancias, estridor)
<b>Cardiovascular</b>	Bradicardia, Hipotensión transitoria	Taquicardia, hipotensión arritmia, paro cardíaco
<b>Digestivo</b>	Nauseas y vómitos	Dolor cólico
<b>SNC</b>	Pérdida de conciencia transitoria. Buena respuesta a la posición de prono	Pérdida de conciencia Escasa respuesta a la posición de prono

muscular y que se produce tras la administración de una vacuna. Normalmente es inmediato pero hay casos descritos a lo largo de las 48 horas siguientes a la vacunación. Su incidencia es muy variable y puede llegar a cifras de 300 episodios por cada 100.000 vacunaciones. A diferencia de la anafilaxia no produce cuadros cutáneos urticariales ni pruriginosos, no tiene alteraciones respiratorias como broncoespasmo o el estridor, ni trastornos cardiocirculatorios como taquicardia o hipotensión.

### **Medidas para evitar la anafilaxia tras la una vacunación**

- Asegurarse que niño no presenta contraindicaciones para ser vacunado.
- Preguntar por reacciones alérgicas previas.
- Interrogar por episodios adversos con otras vacunaciones.
- En caso de duda consultar con el médico responsable.
- Los vacunados deben permanecer en observación por un breve intervalo de tiempo (20-30 minutos) en el entorno del centro de vacunas, para diagnosticar posibles reacciones inmediatas.
- Para la atención de una reacción anafiláctica grave el Centro dispensador de vacunas y el personal responsable de vacunas debe estar preparado y provisto de lo siguiente:
  - Disponer de un Kit de urgencias (tabla 4).
  - Revisión periódica del Kit de urgencias.
  - Evitar administrar vacunas sin otros sanitarios en el Centro de vacunación para disponer de ayuda en caso de necesidad de atención urgente.

Las medidas de la atención y tratamiento de una reacción anafiláctica, en un Centro dispensador de vacunas, vienen pormenorizadas en las tablas 5 y 6.

Los medicamentos siguientes deben ser usados para el tratamiento de una reacción anafiláctica:

**Adrenalina.** Es el medicamento de primera elección ante una reacción anafiláctica. Estimula el corazón y combate la vasoconstricción

**Tabla 4. Kit de Urgencias en un Centro de Vacunaciones**

- Copia de los procedimientos/dosis empleados en la anafilaxia
- 2 ampollas de adrenalina al 1/1.000 con la fecha de caducidad visible
- 2 jeringas de 1 ml con agujas de 5/8" de calibre y de 1" ambas de calibre 25
- 2 viales de clorhidrato de difenhidramina (dosis en tabla 5)
- Oxígeno
- Mascarillas y tubos endotraqueales
- Ambú
- Se debe controlar el contenido del kit cada dos meses. Si la adrenalina tiene una coloración parduzca se debe desechar.

**Tabla 5. Tratamiento reacción anafiláctica en un Centro de Vacunaciones**

- Solicitar ayuda humana y llamar a una ambulancia
- Comenzar la metodología para despejar la vía aérea y la resucitación cardiaca
- Administrar adrenalina por vía intramuscular profunda en la extremidad contraria a la que se administró la vacuna. Es vital la rapidez en hacer administrar la adrenalina. La respuesta debe iniciarse en 1-2 minutos
- Para ajustar las dosis es muy importante conocer el peso de cada niño vacunado. Una dosis excesiva tiene habitualmente en niños sanos efectos adversos no graves
  - Adrenalina al 1/1.000 = 0,01 mg por 0,01 ml
  - Dosificación= 0,01 ml/kg hasta un máximo de 0,5 ml
- Si se desconoce el peso del niño:
  - Niños 2-6 meses 0,07 ml
  - Niños 6-24 meses 0,10 ml
  - Niños de 2-4 años 0,20 ml
  - Niños de 5-10 años 0,30 ml
  - Adolescentes 0,30-0,50 ml
  - Adultos 0,50 ml
- Se puede repetir la dosis de adrenalina a los 5-15 minutos hasta un máximo de tres administraciones si la reacción es grave. Se debe usar lugares alternativos y distintos para las siguientes inyecciones. Y nunca en la extremidad en la que se inoculó la vacuna. La administración debe hacerse por un sanitario entrenado. No se debe administrar por vía intravenosa si no lo indica un médico
- Administrar oxígeno con flujo elevado si hay estridor laríngeo o distress respiratorio
- Si hay hipotensión elevar las extremidades inferiores. Si hay estridor adoptar posición semincorporada
- Control cada 5-10 minutos de constantes vitales
- Hospitalización obligada en el menor tiempo posible. Puede haber un "rebote" de la sintomatología a las 12-24 horas





## Reacciones alérgicas y componentes vacunales

### ANTÍGENOS VACUNALES

No se ha demostrado que se produzca reacción de hipersensibilidad a los propios antígenos vacunales.

### ADYUVANTES

Las sales de aluminio no ocasionan reacciones alérgicas graves, casi exclusivamente producen lesiones cutáneas mínimas.

### CONSERVANTES

Tiomersal. Produce como se ha comentado reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada que no lleva consigo contraindicaciones de vacunas que lo contengan. Vacunas que pueden contener tiomersal: (DTPe, DTPa, DT, Hib, gripe, hepatitis B, encefalitis japonesa).

### ANTIBIÓTICOS

Neomicina, estreptomycin y polimixina son los antibióticos habituales en las vacunas. Los alérgicos a estos antibióticos pueden desarrollar una reacción alérgica o urticarial que no contraindica la administración de la vacuna que contenga dichos antibióticos. Si se produce una anafilaxia automáticamente contraindica la administración de vacunas que contengan estos antibióticos.

### ESTABILIZANTES (GELATINA)

En niños con historia de reacciones graves tras ingesta de gelatina no debe vacunarse con preparados que las contengan, como son: SRP, DTPa, varicela, encefalitis japonesa o fiebre amarilla.

### LÁTEX

Algunas vacunas están envasadas en recipientes que contienen látex (jeringas o viales) Las reacciones al látex suelen ser cutáneas y retardadas, que no contraindican la administración de ninguna vacuna. En niños que hayan presentado reacciones de anafilaxia a este compuesto no se les debe vacunar.

## PROTEÍNAS DEL HUEVO

Algunas vacunas pueden tener trazas de proteínas de huevo como las del sarampión y de la parotiditis. Son vacunas obtenidas a partir de cultivo de fibroblastos de embrión de pollo. Se ha observado que niños con reacción anafiláctica tras administración de SRP tenían anticuerpos IgE específicos frente a gelatina demostrándose que la anafilaxia era consecuencia de una alergia a este compuesto. Otras vacunas se obtienen tras el cultivo de huevos embrionarios. En ellas, el contenido de proteínas derivadas de huevo es mayor, por lo que la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad grave es más elevada. Se trata de las vacunas inactivadas de la gripe y de la vacuna frente a la fiebre amarilla

Teniendo en cuenta que la hipersensibilidad al huevo es una situación bastante frecuente, es necesario dejar claras las pautas de vacunaciones en niños que presentan esta alergia. Con respecto a la vacuna SRP, ya se ha indicado que las cantidades de proteínas de huevo son mínimas, y por lo tanto las reacciones alérgicas no son muy frecuentes. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría ha emitido, en el año 2004, un comunicado en relación la vacunación de SRP en los niños diagnosticados de alergia al huevo.

Hasta este año 2004, para evitar la posible reacción adversa al vacunar con SRP a niños alérgicos al huevo, se vacunaba con un preparado vacunal de sarampión, rubéola y parotiditis cuyos componentes estaban incubados en células diploides humanas, por lo que carecían de proteínas del huevo y por lo tanto no había ninguna posibilidad de reacción adversa en niños alérgicos al huevo. El nombre comercial del preparado es TRIVIRATEN del laboratorio BERNA. Posteriormente esta vacuna se retiró del mercado para reformularla y por este motivo no existe una vacuna con los tres componentes de la SRP que no sea la incubada en embrión de pollo.

El CAV a la vista de esta situación recomienda lo siguiente:

1. Todo niño con sospecha de alergia al huevo debe ser diagnosticado inequívocamente por un especialista en alergología o gastroenterología pediátrica. Una vez establecido el diagnóstico hay que evaluar la magnitud de las manifestaciones clínicas y etiquetar la reacción al huevo como leve, moderada o severa.
2. Solo en caso de manifestaciones alérgicas severas o graves con claro

componente sistémico, se debe vacunar al niño con la SRP convencional, en un centro hospitalario.

3. Los niños con alergia al huevo y diagnosticados de asma persistente, también deben vacunarse en un hospital aunque la alergia no sea severa.
4. Los niños con reacciones al huevo no sistémicas, se deben vacunar con la SRP convencional en su centro de vacunaciones, teniendo la precaución de mantener al niño durante treinta minutos después la vacunación en el Centro de Salud.
5. Los niños que hayan tenido una reacción anafiláctica tras la administración de SRP no deben recibir dosis de recuerdo.
6. En los niños con anafilaxia al huevo se ha propuesto que sean inmunizados en una Unidad de Alergia empleando diluciones crecientes de vacuna SRP con un esquema similar al de la tabla 7.

La vacuna de la gripe y la fiebre amarilla, al estar incubadas en huevos embrionarios, tienen una mayor cantidad de proteínas de huevo por lo que pueden dar reacciones con más frecuencia y de mayor gravedad.

Con respecto a la vacuna de gripe se puede poner según el esquema de diluciones de la tabla 3. Otra actitud puede ser obviar la vacunación y el riesgo de pasar la gripe se puede paliar con los antivirales dis-

**Tabla 7: Vacunación de TV (sarampión, rubéola, parotiditis) en pacientes con demostrada anafilaxia al huevo**

Pruebas cutáneas con TV	
1.	Prick sin diluir; si es negativo usar prueba intradérmica con diluciones 1/100, 1/10 en suero fisiológico. Si las pruebas son negativas vacunar con TV convencional, permaneciendo el niño 30 minutos en observación.
2.	Si son positivas se puede proceder de dos maneras: no vacunando con TV o haciéndolo fraccionando la dosis siguiendo la pauta siguiente: <b>Pauta de desensibilización:</b> 0,05 ml dilución 1/10 0,05 ml sin diluir 0,10 ml 0,15 ml 0,20 ml vía subcutánea e intervalos de 20 minutos

Modificado de Martorell A, Alonso E, Martín MF. Alergia al huevo en Alergia a Alimentos; Protocolos AEP (Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica) pág. 60.

ponibles. En todo caso son excepcionales los casos de anafilaxia por esta vacuna.

Con respecto a la vacuna de la fiebre amarilla sí existe una contraindicación clara para administrarla en alérgicos al huevo. Se puede intentar una pauta de diluciones si su administración no se pudiera soslayar.

## **Influencia de las vacunaciones en la prevalencia de alergias**

Es una evidencia que las alergias han ido en aumento en las últimas décadas en el mundo desarrollado. Existe una teoría para explicar este fenómeno que dejando claro que será una responsabilidad multifactorial, las vacunaciones cada vez más numerosas juegan un papel importante en este aumento. Para apoyar esta teoría se lanza la hipótesis de que las vacunas potenciarían la respuesta Th2 productora de IgE específica, inhibiendo la respuesta Th1 no favorecedora de la secreción de IgE. Se trata de la teoría higiénica que en definitiva propone que el retraso en entrar en contacto con virus y bacterias por las vacunaciones en los primeros años de vida haría predominar la respuesta Th2 que favorece la secreción de IgE específica frente a diversos alérgenos.

Esta teoría tiene en contra los siguientes argumentos:

- Las vacunas no previenen infecciones comunes virales de los niños frente a los que no se les vacuna.
- Las enfermedades prevenidas por vacunas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, tos ferina) son muy contagiosas y se transmiten independientemente del grado de "higiene", sólo las previene el aislamiento y la vacuna.
- Infecciones que favorecen la respuesta Th2 como lo hacen los parásitos no inducen mayor prevalencia de alergias. A la inversa, situaciones que inducen una mayor respuesta Th1, no condicionan una menor incidencia de alergias.

En conclusión, se puede decir que las vacunaciones no inducen un desequilibrio Th1 /Th2 por lo que es difícil relacionarlas con el aumento de la alergia. Con estudios epidemiológicos amplios se comprobó que los niños vacunados no sufren más enfermedades alérgicas.

## El niño asmático y la vacuna de la gripe

Tradicionalmente se ha mantenido que los niños asmáticos deben vacunarse de la gripe al inicio de cada temporada invernal. Se ha mantenido en diversos foros y publicaciones especializadas que, con dicha medida, las exacerbaciones a lo largo de los meses fríos eran menos numerosas. Esta teoría se ha mantenido porque las infecciones respiratorias, la mayoría virales, desencadenan crisis de obstrucción bronquial en asmáticos. Ésta se ha basado en estudios realizados con metodología poco consistente y por lo tanto con niveles de evidencia bastante débiles. Recientemente, estudios más elaborados en su metodología han puesto en entredicho esta política de vacunación, concluyendo que no hay datos que demuestren una evidencia sustancial que la vacuna de la gripe previene el número, la duración y gravedad de las exacerbaciones en los niños asmáticos.

Es verdad que en amplios estudios se ha comprobado que:

- La vacuna de la gripe no produce exacerbaciones en niños con asma de cualquier intensidad.
- No existe ningún efecto adverso diferente a niños no asmáticos y solo está contraindicada en niños alérgicos al huevo con reacciones graves de hipersensibilidad.

Por estas razones la vacunación de la gripe con vacuna inactivada en niños con asma puede hacerse en la mayoría de casos con total normalidad y podrá evitar las infecciones gripales en los asmáticos con una eficacia similar a los niños no alérgicos ni asmáticos. Por este motivo el Comité Asesor de Vacunas de la AEP viene recomendando esta vacuna en niños de riesgo incluyendo a los niños con asma moderada, grave o mal controlada. Es de desear que estos niños sean mejor controlados de su enfermedad, que cumplan las pautas de tratamiento y así la vacunación de la gripe debe pasar a un segundo plano en su tratamiento.

**¿Qué situación plantean los niños menores de 2 años que tiene sibilancias recurrentes, sin factores de riesgo para asma, en los que durante los meses de invierno las crisis de obstrucción bronquial y la sintomatología acompañante es casi constante?**

Las crisis de estos niños se desencadenan con mucha frecuencia por infecciones virales diferentes del virus gripal. Se puede tener en

cuenta la vacunación de gripe en este colectivo, pero con muy poca esperanza de prevenir exacerbaciones. Será necesario explicar a sus padres que es una medida parcial, pero que es más importante preservar al niño de infecciones respiratorias, y de vivir en un ambiente de polución, en especial de humo de tabaco. Por otro lado debe seguir las pautas terapéuticas que se prescriban.

No se puede olvidar en este equilibrio de evidencias y contraindicaciones las características de la vacunación de la gripe que no dejan de ser incómodas para el niño:

- Vacuna que se debe administrar todas las temporadas
- La primera dosis en menores de 9 años se debe fraccionar en dos partes e inyectar ambas con un intervalo de un mes

Estos inconvenientes deben tenerse en cuenta para valorar la conveniencia de vacunar a un niño con asma, que debe ser una decisión individualizada.

Otro hecho que ha venido a complicar esta situación es la comercialización de una vacuna de la gripe en EE.UU. compuesta de virus vivos atenuados y adaptados al frío por lo que se puede administrar por vía nasal y de forma inhalada. Es un avance importante en la vacunación frente a la gripe por su comodidad para ser aplicada en concreto en los niños más pequeños. La vacuna ha sido aprobada por las autoridades sanitarias americanas con la salvedad de no administrarla a niños menores de 5 años porque en los ensayos realizados hubo reacciones de hiperreactividad bronquial en los más jóvenes, lo que supone un inconveniente importante. Esta vacuna, en cualquier caso, supone un gran avance y esperamos tenerla pronto a disposición de los niños asmáticos y los sanos, porque su peculiar vía de administración la hace muy atractiva y cómoda.

En conclusión, es necesario conocer si la vacuna de la gripe previene exacerbaciones en niños con asma, antes de dar una recomendación definitiva.

## **Bibliografía**

American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-3.

- American Academy of Pediatrics. In Abramson JS ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 26th ed Elk Grove Village IL American Academy of Pediatrics Publications 2003:46-7.
- Bueving HJ Roos MD Bernsen JC et al Influenza Vaccination in Children with Asthma Randomized Double-Blind Placebo-controlled Trial *Am J Resp Crit Care Med* 2004;169:488-493.
- Beck SA Williams LW Freigang DW Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994;73:486-488.
- Bohlke K Davis RL Marcy SM Braun MM Destefano F Black SB et al Risk of anaphylaxis after Vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112:815-820.
- Cates CJ Jefferson TO Bara AI et al Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review) *The Cochrane Library Issue 1 Oxford Update Software* 2003.
- CDC General Recommendations on Immunization *MMWR* 2002;51(RR-2):1-44.
- Christy C Alligne CA Pulcino P Weitzman M Effectiveness of influenza vaccine for the prevention of asthma exacerbations *Arch Dis Child* 2004;89:734-735.
- Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. *Manual de Vacunas en Pediatría*. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2001.
- Ellis AK Day JH Anaphylaxis: diagnosis and treatment. *Allergy Asthma* 200;23:5-11.
- Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992; 120:878-881.
- Fiebach NH Viscoli CM Patient acceptance of influenza vaccination *Am J Med* 1991;91:393-400.
- Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994; 73: 486-488.



- Ibáñez Sandin MD, Muñoz Martínez MC Laso Borrego MT Actitud ante el niño con urticaria-angioedema y anafilaxia Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos AEP Tomo 3 Inmunología Clínica y Alergología 2003;3: 33.
- James JM Burcks AW Roberson PK Sampson HA Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs NEJM 1995;332:1262-1266.
- Jiménez R Corretger JM Efectos Adversos de las Vacunas en: Vacunaciones Preventivas principios y aplicaciones 2ª edición Ed Masson Barcelona 2003.
- Kemp A, Van Asperen P, Mukhi A. Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. Am J Dis Child 1990; 144: 33-35.
- Khakoo GA Lack G Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. Clin Exp Allergy 2000;30: 288-293.
- Khakoo GA Lack G Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs BMJ 2000;320: 929-32.
- Lakskman R Finn A MMR vaccine in allergy Arch Dis Child 2000;82: 93-5.
- Offit P Hackett Ch Addressing parents' concerns: Do vaccines cause allergy or autoimmune diseases? Pediatrics 2003;111: 653-659.
- Plotkin SA Orenstein WA Vaccines Ed Saunders Company 4<sup>th</sup> Edition Philadelphia 2004.
- Pool V, Braun M, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger W, Jacobson RM, Gargiullo PM y VAERS Team. Prevalencia en los EE.UU. de los anticuerpos IgE antiglatina en personas con anafilaxia después de la vacuna frente al sarampión-parotiditis-rubeola. Pediatrics (ed esp) 2002; 54:275.
- Ross H Poloniek J Strachan D et al Immunization and symptoms of atopic disease in children: Results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Am J Public Health 2001;91:1126-1129.
- Thiboden JL Office management of childhood vaccine related anaphylaxis Can Fam Phys 1993;40:1602-10.
- Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Minutes presented to Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research Meeting 93, 20 December 2002.

## **12.b. IV. Vacunación en niños con diátesis hemorrágica**

L. SIERRASESÚMAGA ARIZNAVARRETA

Los pacientes afectos de hemofilia o de otras alteraciones hemorrágicas congénitas tienen al menos el mismo riesgo que la población general de adquirir enfermedades inmunoprevenibles. Además, presentan un riesgo incrementado de padecer determinadas enfermedades virales (entre las que cabe destacar las hepatitis B y C), secundarias a la transfusión de productos sanguíneos. Este grupo de niños tiene las mismas recomendaciones de vacunación que la población infantil sana, asegurándonos especialmente que reciban una adecuada inmunización frente a hepatitis B en épocas tempranas de la vida (al nacimiento o de forma inmediata al diagnóstico del proceso, en el supuesto de que no se haya realizado previamente). La respuesta a la inmunización primaria frente a hepatitis B debe ser documentada. Así mismo se recomienda la vacunación frente a hepatitis A en niños seronegativos y mayores de dos años, afectos de patología hemorrágica.

Al presentar un sistema de coagulación alterado, estos pacientes pueden sufrir hemorragias locales o formación de grandes hematomas, como consecuencia del procedimiento de administración de las vacunas por vía intramuscular. Aún teniendo en cuenta su menor capacidad inmunogénica, muchos autores recomiendan la utilización alternativa de las vías subcutánea o intradérmica.

A la hora de vacunar un niño afecto de una diátesis hemorrágica hemos de tener en cuenta las consideraciones indicadas en la tabla 1:

12

VACUNACIÓN EN  
SITUACIONES ESPECIALES

### **Tabla 1. Vacunación en niños con diatésis hemorrágica**

- Asegurarse de la existencia de una función hemostásica íntegra, con pruebas de coagulación y recuento plaquetario dentro de parámetros normales.
- En niños dependientes de la administración de factores de coagulación exógenos, inyectar las vacunas lo antes posible tras su administración.
- Si existe una integridad absoluta de la función hemostásica, puede procederse a su administración intramuscular; si existen dudas sobre la misma la vía de administración será reemplazada por la subcutánea o intradérmica.
- En todas las situaciones:
  - Se emplearán agujas de calibre  $\leq 23$  G.
  - Se aplicará una presión local sobre el punto de inoculación durante un período de 2 minutos, evitando el masaje.
  - Los familiares deben ser advertidos sobre el riesgo de desarrollo de un hematoma.

### **Bibliografía**

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): pp 23-24.

Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. BMJ 1990;300:1694-1695.

Lee CA. Transfusion transmitted disease. Baillière's Clin Haematol 1996; 9: 369-394.

National Hemophilia Foundation. MASAC Recommendations concerning the treatment of Hemophilia and other bleeding disorders. Medical Bulletin No 152. 2003.

Seale JRC. Parenteral vaccines must be given subcutaneously in patients with congenital bleeding disorders. BMJ 2001; 322: 364.

## 12.b. V. Vacunación en niños hospitalizados

J. ANTONIO GÓMEZ CAMPDERÁ

El hospital constituye el último eslabón de la asistencia sanitaria donde se atienden sujetos que precisan ingreso, situaciones urgentes que no precisan ingreso hospitalario y consultas externas ambulatorias multidisciplinarias. Éste, es el momento idóneo para la verificación del estado vacunal del individuo, y la actualización del calendario si no estuviera actualizado.

La colaboración entre hospital y área sanitaria es fundamental para el control de la cobertura vacunal de la población en general. Todo paciente atendido en un centro hospitalario, debe disponer de una historia clínica en la que debería incluirse el estado vacunal del sujeto, lo cual permitiría la actualización del calendario vacunal vigente, actuación fundamental para asegurar los programas sanitarios de control de muchas de las enfermedades prevenibles existentes en la comunidad.

El hospital deberá intervenir en aquellos casos en donde dichos calendarios no hayan sido completados, esto se conseguiría mediante dos estrategias, por una parte con la prevención y el control de las infecciones en el personal sanitario del centro y por otra parte mediante su regulación en los pacientes ingresados, por medio de la cumplimentación de los Calendarios Vacunales y aumento de la cobertura vacunal de todo el personal, tanto sano como enfermo que trabaje en el hospital, aumentando la colaboración existente entre los programas sanitarios oficiales y del área sanitaria en particular.

En los sujetos hospitalizados se planteará la posibilidad de administrar aquellas vacunas, no incluidas en el calendario oficial vacunal, pero que estén indicadas en los sujetos hospitalizados, ya sea por su patología de base, su edad, su lugar de ingreso o los riesgos que la estancia del paciente pueda suponer para él mismo, o para el entorno de los pacientes hospitalizados.

Para lograr este objetivo, se deben cumplir diversos requisitos:

### ***1. Actualización del calendario vacunal del personal atendido en el centro sanitario y del personal sanitario que trabaja en el centro (ver capítulo 12,f)***

Para evitar la transmisión de enfermedades inmunoprevenibles a los sujetos hospitalizados, o por el contrario ser contagiado de las mismas por los sujetos ingresados y no inmunizados, que puedan ser una posible fuente de contagio de la infección.

Ello exige, no sólo el cumplimiento del calendario vacunal, sino también de las revacunaciones sucesivas a partir de la adolescencia, con las vacunas Td/dTpa, cada 10 años, vacunas antigripales anuales y de todas aquellas otras, no incluidas hasta la fecha en los calendarios vacunales, pero con indicación clara, en los sujetos hospitalizados con enfermedades de base (vacunas neumocócicas, vacunas antigripales, vacunas de la varicela... etc.).

### ***2. Conocimiento del estado inmunológico de los pacientes atendidos o ingresados en el centro, así como de los trabajadores del mismo***

Sobre todo de aquellos pertenecientes a unidades o servicios de riesgo (servicios de enfermedades infectocontagiosas, oncohematología, unidades de vigilancia intensiva o de trasplantes), para prevenir diseminaciones de enfermedades inmunoprevenibles en sujetos especialmente susceptibles a las mismas (sujetos inmunocomprometidos, o en situaciones momentáneas de inmunodepresión).

### ***3. Vacunaciones especiales, o revacunaciones necesarias en sujetos sometidos a intervenciones invasivas***

- Vacunación antitetánica en intervenciones quirúrgicas, accidentes, traumatismos o heridas en sujetos sin la cobertura vacunal necesaria frente al tétanos o con la última dosis vacunal administrada hace más de 5-10 años.
- Inmunoprofilaxis frente a la rabia en sujetos por mordeduras.
- Vacunaciones frente a bacterias encapsuladas (vacuna neumocócica conjugada 7 valente o polisacárida 23 valente, vacuna frente a

*Haemophilus influenzae* tipo b, vacuna meningocócica conjugada) en aquellos enfermos susceptibles de esplenectomía (previamente a la realización de la misma).

- Vacuna neumocócica en sujetos susceptibles de recibir implantes cocleares.
- Vacuna de hepatitis B en sujetos en hemodiálisis.
- Vacunas de hepatitis A y B a los sujetos que vayan a recibir transplantes hepáticos.

#### **4. Revisión del estado vacunal frente a *Bordetella pertusis* de familiares y personal sanitario de unidades de neonatos**

Por la posibilidad de su transmisión a niños pequeños hospitalizados aún no suficientemente inmunizados frente a la misma.

#### **5. Inmunizaciones selectivas en sujetos con enfermedades crónicas (ver capítulo 12.b.VII)**

En la última década se ha avanzado mucho en el capítulo de inmunizaciones de los adolescentes y adultos, siendo el contacto con el hospital un lugar idóneo para incrementar las coberturas vacunales de la población en general con el fin de aumentar la protección frente al mayor número de enfermedades inmunoprevenibles y así evitar perder esta gran oportunidad para proporcionar una cobertura vacunal efectiva tanto a niños como adultos.

Algunos de los Programas de Oportunidades perdidas que se pueden realizar en el medio hospitalario se indican en la tabla 1.

Todo hospital terciario debería de disponer de una Unidad/Servicio de Medicina Preventiva/Vacunación, con personal especializado en el empleo y la administración de las diferentes vacunas y encargado de su coordinación por medio del control de:

1. Indicaciones, dosificación, pautas de administración y conservación, conjuntamente con los Servicios de Enfermedades Infecciosas y Farmacia.
2. Información recogida de los pacientes y enfermos, sobre su estado de vacunación y sus deficiencias.

**Tabla 1. Vacunación oportunista en pacientes hospitalarios**

- Los Servicios de Urgencias o Consultas Externas Hospitalarias.
- Inmunización de contactos no vacunados de sujetos con enfermedades transmisibles (hepatitis, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, tos ferina, meningitis, etc.).
- Cuidado de heridas, traumatismos, accidentes, intervenciones quirúrgicas (hepatitis B, tétanos).
- Asistencias durante embarazo o parto (calendarios vacunales, prevención de enfermedades neonatales, vacunaciones sistemáticas en el post-parto de las mujeres no inmunizadas frente a enfermedades específicas como rubéola, tos ferina, varicela).
- Vacunaciones sistemáticas de los recién nacidos de madres portadoras (vacuna frente a Hepatitis B, más inmunoglobulina hiperinmune frente a Hepatitis B).
- Vacunaciones en sujetos hospitalizados con enfermedades crónicas.
- Vacunaciones en sujetos con trasplante de órganos.
- Vacunaciones en sujetos inmunodeprimidos.
- Vacunaciones en infectados por HIV.
- Vacunaciones en sujetos con fístulas de líquido cefalorraquídeo.
- Vacunación en individuos adictos a drogas por vía parenteral.
- Vacunaciones en sujetos mayores de 65 años.

3. Coordinación con el Área de Salud que le corresponde para conseguir una cobertura vacunal adecuada mediante la administración de las inmunizaciones necesarias.

## **Bibliografía**

- Arribas Llorente JL, Solano Bernal VM. Programas de vacunación hospitalaria. En, Vacunas 2000. Ed Campins M, Moraga F Prous Science. Vacunas 2000: 97-118.
- Conway SP. Opportunistic Immunization in hospital. Arch Dis Child 1999; 81: 422-25.
- Corretger Ruet JM, Baraibar Castelló R. Vacunaciones en el ámbito hospitalario. En, Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. J. Aristegui. Edic 2004. 826-828.
- Dexter PR, Perkins S, Overhage JM, Maharry K, Koher RB, McDonald CA. A computerized reminder system to increase the use for preventive care for hospitalized patients. N Engl J Med 2001; 345: 965-970.

- Fedson DS. Immunizations for health care workers and patients in hospitals. En, Wenzel RP ed. Prevention and control of nosocomial infections. Baltimore: Williams and Wilkins. 1993; 214-294.
- García Martín E, Moreno Pérez D. Urgencias asociadas a la administración de vacunas. En, Vacunas 2002. Edit Campins M, Moraga F. Prous Science. Vacunas 2002: 97-112.
- Szilagyi PG, Rodewald LE. Missed opportunities for immunizations: a review of the evidence. J Public Health Manag Pract. 1996; 2: 18-25.
- Vaqué J, Ramón JM. Estrategias de integración de las vacunaciones en atención hospitalaria. En, Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Edit L Salleras. 2ª Edic M Masson. 2003: 819-824.
- Williams WW, Hickson MA, Kane MA, Kandal AP, Spika JS, Hinmann AR. Immunization policies and vaccines coverage among adults. The risk for missed opportunities. Ann Intern Med. 1988; 108: 616-25.



## 12.b. VI. Vacunación en niños con Síndrome de Down

---

FERNANDO DE JUAN MARTÍN Y ENRIQUE BERNAOLA ITURBE

### Introducción

Los niños con síndrome de Down (SD) necesitan los mismos cuidados sanitarios que los demás niños. El SD se asocia con unas peculiaridades inmunológicas que facilitan la presencia de infecciones de repetición, así como de enfermedades hematológicas, tumorales y autoinmunes. Estos niños presentan con mas frecuencia infecciones víricas y bacterianas, especialmente de las vías respiratorias. También predominan las infecciones de piel (impétigo), boca (gingivitis y enfermedad periodontal) y ojos (blefaritis y conjuntivitis). Las alteraciones inmunológicas justifican igualmente una mayor prevalencia de enfermedades hematológicas que en el resto de la población, con una mayor incidencia de leucemias y de procesos autoinmunes, como tiroiditis, vitíligo, alopecia areata y hepatitis crónica activa por el virus de la hepatitis B.

### Alteraciones del sistema inmunitario

En el SD se han descrito alteraciones en el sistema inmunitario a diferentes niveles. En el timo se han observado alteraciones histopatológicas y funcionales causantes de deficiencias de las funciones inmunológicas que dependen de este órgano. El número de linfocitos-T en sangre periférica está disminuido y su capacidad funcional es defectuosa, tal como se demuestra en la menor respuesta *in vitro* a estímulos como a la fitohemaglutinina y en las pruebas de hipersensibilidad tardía. Se han descrito menor proporción de células-T helper (CD4) y mayor de células-T supresoras (CD8).

Se han detectado también anomalías a nivel de los neutrófilos y del sistema polimorfonuclear, así como una tendencia a presentar niveles superiores de IgG e inferiores de IgM. A veces existe un déficit de IgA que se acompaña a menudo con disminución de los niveles de IgG4, lo que predispone a infecciones bacterianas. En general, no hay grandes anomalías en el número y función de las células-B, aunque existen grandes discrepancias entre los diferentes estudios.

Son muchos los factores que contribuyen a que exista una deficiencia inmunitaria que condiciona una mayor susceptibilidad a las infecciones y a las enfermedades malignas. En el cromosoma 21 están localizados genes codificadores de moléculas que juegan un papel importante en diversos mecanismos de la inmunidad y, al estar hiperexpresados, es factible que se afecten la función de los linfocitos y la de los polimorfonucleares, así como la maduración y organización del timo. La hiperexpresión del gen de la enzima superóxido-desmutasa puede explicar la alteración de la función de los neutrófilos facilitando una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

Es posible, que un defecto en la diferenciación de las células-T, durante la fase de maduración, pueda explicar la mayoría de las anomalías inmunitarias en el SD, ya que las células-T, además de participar en la respuesta efectora inmunitaria, también controlan la diferenciación y la actividad de otras subpoblaciones linfocitarias, como las células-B, células NK, monocitos y precursores hematopoyéticos. Posiblemente, una anomalía en la cooperación entre los linfocitos-T y linfocitos-B pueda determinar un defecto en la producción de anticuerpos dirigidos contra determinados antígenos. Se ha especulado con un déficit de zinc y de otros cofactores como la vitamina A que podrían explicar algunas de las alteraciones de la respuesta inmune.

En el niño afecto de SD existen además factores locales que facilitan las infecciones a nivel de las vías respiratorias superiores, como son las anomalías anatómicas debidas al menor desarrollo de los huesos situados en la zona media de la cara, que junto a las alteraciones en el tono de músculos situados a nivel de la faringe y del velo del paladar dan lugar al acumulo de secreciones y al padecimiento de otitis y sinusitis de repetición. Estas infecciones deben ser tratadas enérgicamente para mantener una buena audición y asegurar el correcto desarrollo del lenguaje. La presencia de cardiopatía congénita no corregida facilita también la aparición de infecciones pulmonares frecuentes.

## Vacunaciones en el Síndrome de Down

Los niños con SD necesitan las mismas vacunas que cualquier otro niño. Debido a su predisposición a padecer infecciones hay que ser muy exigentes en el cumplimiento del calendario vacunal. En otras ocasio-

nes, por circunstancias personales o epidemiológicas, es necesario administrar otras vacunas.

Como consecuencia de las alteraciones inmunitarias descritas, la repuesta a algunas vacunas no es igual que la de un niño inmunocompetente. Se han observado respuestas disminuidas a la vacuna contra la poliomielitis, en concreto al virus polio tipo 1, y a la vacuna contra la hepatitis B, sin que los títulos de anticuerpos desciendan por debajo de los límites de protección. Sin embargo, tienen una buena respuesta a la dosis de recuerdo. En los niños con SD las vacunas no tienen mayor reactividad.

De acuerdo al Calendario Vacunal propuesto por el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el año 2005 se puede establecer un Calendario para los niños con SD (tabla 1).

**Tabla 1. Calendario de vacunaciones para el niño afecto de síndrome de Down**

Nacimiento	HB <sup>1</sup>									
2 meses	HB <sup>1</sup>	DTPa	VPI	Hib	MCC		Pn7v			
4 meses		DTPa	VPI	Hib	MCC		Pn7v			
6 meses	HB <sup>1</sup>	DTPa	VPI	Hib	MCC		Pn7v			
12-15 meses						TV	Pn7v	Gripe	Varicela	
15-18 meses		DTPa	VPI	Hib	MCC					
24 meses										
3-6 años		DTPa				TV			Varicela <sup>3</sup>	
11-12 años	HB <sup>2</sup>									
13-16 años		dTpa <sup>4</sup>								

VPI (polio inactivada)

MCC (meningitis C conjugada)

Pn7v (neumococo conjugada 7 valente)

DTPa (difteria, tétanos y tos ferina acelular)

HB (hepatitis B)

Hib (Haemophilus influenzae b)

TV (tripe vírica: sarampión, rubéola y parotiditis)

<sup>1</sup> Hepatitis B: Se pueden vacunar estos niños con un esquema 2, 4, 6.

<sup>2</sup> Hepatitis B: Se vacunará a los 11-12 años a aquellos que no han recibido la vacuna en los primeros meses de vida. Pauta 0, 1 y 6.

<sup>3</sup> Varicela\*: **Vacunación universal en los niños de 12-15 meses. A partir de esa edad vacunación selectiva de susceptibles. Se administrará una sola dosis, salvo en los mayores de 13 años en los que se administrarán 2 dosis separadas 4-8 semanas.**

<sup>4</sup> dTpa: Vacunación con vacuna difteria, tétanos y tos ferina de adultos (baja carga antigénica) con el fin de prolongar la inmunidad frente a estos antígenos; administrar una dosis de recuerdo cada 10 años en la edad adulta.

## VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

La vacuna evita las infecciones por el virus de la hepatitis B. Algunos estudios han demostrado una mayor prevalencia de portadores crónicos de hepatitis B en la población con SD, por lo que esta vacuna es muy recomendable. Puede ser aconsejable el control de la seroconversión vacunal en estos niños por si proceden dosis adicionales de vacuna, aunque hay autores que no son partidarios de la realización de este control.

## VACUNACIÓN ANTIGRI PAL

Los niños con SD son considerados como población de riesgo por presentar procesos cardiovasculares y respiratorios crónicos y episodios de repetición de otitis media aguda (OMA). Se ha demostrado que el virus de la gripe favorece el desarrollo de la OMA, alterando los mecanismos de defensa locales de la orofaringe y el normal funcionamiento de la trompa de Eustaquio. La presencia del virus asociado a bacterias en el oído medio en el curso de OMA y la mayor incidencia de OMA durante epidemias de gripe apoyan esta hipótesis. La Academia Americana de Pediatría recomienda vacunar entre los 6-23 meses de edad y revacunar cada año. La vacuna a utilizar será de virus fraccionados o de subunidades administradas por vía intramuscular. Las nuevas vacunas de virus vivos atenuados adaptados al frío y aplicadas por vía nasal facilitarán su administración.

El Comité Asesor de Vacunas de la AEP recomienda la vacuna antigripal de manera sistemática en todos los niños afectos de SD.

## VACUNACIÓN FRENTE A EL NEUMOCOCO

Los niños con SD tienen predisposición a padecer neumonías y otitis media aguda, por las razones expuestas anteriormente. El microorganismo responsable en la mayoría de las ocasiones es el neumococo. La reincidencia de otitis puede dejar como secuela sordera total o parcial que puede alterar su aprendizaje y el desarrollo del lenguaje. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v) está recomendada a todos los niños con SD, pero especialmente indicada a los afectos de cardiopatía congénita y procesos respiratorios crónicos.

Si se considera a estos niños como inmunodeficientes, es aconsejable proceder a la vacunación secuencial. Una vez completada la inmunización con VNC7v habría que administrar una dosis de la vacuna polisacárida 23-valente, siempre después de los dos años de edad y con un intervalo mínimo de dos meses con respecto a la vacuna VNC7v. De esta manera se consigue una mayor cobertura de serotipos.

## **Bibliografía**

American Academy of Pediatrics. Peter G ed. 2003 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 26<sup>o</sup> Edition, Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2003.

Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2004. An Pediatr 2004.

Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en Pediatría. 2<sup>a</sup> Edición, Asociación Española de Pediatría 2001.

Cooley W, Graham J. Common syndromes and management issues for primary care physicians. Down syndrome An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr 1991; 30: 233-253: 1991.

Coomittee Report. Guidelines for optimal medical care of persons with Down syndrome. Act Pediatr 1995; 84: 1995.

## **12.b. VII. Vacunación en niños con enfermedades crónicas**

J. ANTONIO GÓMEZ CAMPERÁ

Existe un elevado número de enfermedades crónicas o de evolución prolongada que exigen una readaptación de las estrategias vacunales (normalmente recomendadas para la inmunización sistemática de la población general), con el fin de evitar los efectos desfavorables que los calendarios de vacunación convencionales pudieran causar en este colectivo especial.

Entre este grupo de sujetos podemos encontrar pacientes con enfermedades alérgicas, inmunológicas, oncohematológicas, neurológicas, cardíacas, pulmonares, hepáticas, renales, metabólicas, endocrinológicas, mucocutáneas y todas aquellas que exijan un tratamiento prolongado con salicilatos.

Las recomendaciones vacunales en algunas de dichas situaciones patológicas como los pacientes inmunodeprimidos o con problemas oncohematológicos (ver capítulo 12.b.I), individuos alérgicos (capítulo 12.b.III) y aquellos con diátesis hemorrágicas (capítulo 12.b.IV), se recogen en capítulos especialmente dedicados a los mismos, por lo que no nos ocuparemos de ellas en el presente tema.

### **Enfermedades neurológicas**

Los sujetos que padezcan algún tipo de afectación neurológica, pueden ser vacunados según calendario vacunal convencional vigente. Sólo en determinadas situaciones específicas pueden necesitar ciertas variaciones. Los niños con posibles crisis convulsivas secundarias a procesos febriles, o en los que la existencia de fiebre pudiera exacerbar la aparición de procesos convulsivos, deberían ser tratados profilácticamente con antipiréticos (paracetamol a 10-15 mg/Kg de peso, o ibuprofeno a 10 mg/Kg de peso).

Una de las vacunas que más trastornos ha causado a nivel neurológico son las vacunas combinadas con Difteria, Tétanos y Pertusis (DTP), debido fundamentalmente a la mayor reactogenicidad que produce su componente pertusis de pared completa o entera (DTPe), con una reactogenicidad muy superior a la que producen las vacunas pertusis de

pared incompleta o acelular (DTPa), siendo ésta la recomendada en pacientes con problemas neurológicos y en los programas de vacunación del adolescentes y adultos.

En los niños que hayan sufrido una enfermedad neurológica inflamatoria autoinmune, con posible relación vacunal, se debería prescindir, si fuera posible, de la vacuna supuestamente responsable.

## **Enfermedades cardiacas**

Todo niño con cardiopatía congénita debe ser vacunado según el calendario vacunal vigente en su comunidad. Además, aquellos pacientes con cardiopatías congénitas, cianógenas, con insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatías, o cardiopatías con inestabilidad hemodinámica, deberían estar inmunizados anualmente frente a la gripe y el neumococo, con dosis de vacuna neumocócica conjugada 7 valente, estipuladas en ficha técnica, según la edad del sujeto. En sujetos mayores de 5 años, serán inmunizados con una dosis de la vacuna conjugada 7 valente, seguidas a las 4-6 semanas, de la vacuna polisacárida 23 valente.

## **Enfermedades bronco-pulmonares**

Todos los niños, mayores de 6 meses de edad, con asma bronquial u otro tipo de enfermedades respiratorias crónicas, deberían ser vacunados anualmente frente a la gripe.

En aquellos pacientes con fibrosis quística, u otro tipo de bronconeumopatías crónicas (salvo procesos alérgicos, no tratados con dosis altas de corticoides), y todo niño menor de 2 años asistente a guarderías, deberían ser vacunados con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente, a las dosis correspondientes según la edad del niño.

## **Enfermedades hepáticas**

Aquellos sujetos con hepatitis crónicas (B o C), o pacientes con trasplante hepático, mayores de 1 año y susceptibles de ser infectados de hepatitis A, deberían ser vacunados contra la hepatitis A, por ser pacientes con especial riesgo de sufrir una infección grave por dicho virus.

## Enfermedades renales

Los sujetos con enfermedades renales son considerados como pacientes de alto riesgo, y por lo tanto, estaría indicada la vacuna frente a la gripe. Aquellos individuos con síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica deberán recibir la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente, y en sujetos de edad superior a los 5 años la antineumocócica polisacárida 23 valente.

La vacuna frente a la Hepatitis B estaría indicada en todo sujeto de riesgo, sobre todo en aquellos enfermos con transfusiones periódicas, los sometidos a hemodiálisis o en aquellos en programas de trasplante renal.

En aquellos sujetos en los que la titulación de anticuerpos séricos inducidos por la vacunación desciendan de forma rápida, serán necesarias adaptaciones de las pautas vacunales convencionales, con posibles revacunaciones.

## Enfermedades metabólicas y endocrinas

Los pacientes con enfermedades metabólicas crónicas deberían ser vacunados, según calendario vacunal convencional vigente. En general, se considera que las inmunizaciones en sujetos diabéticos presentan el mismo riesgo que en los sujetos sanos.

Diversos estudios han demostrado un mayor riesgo de accidentes hipoglucémicos durante las epidemias de gripe, por lo que se aconseja la vacunación frente a la gripe en todo individuo diabético de edad superior a los 6 meses de edad. La infección neumocócica no parece ser más prevalente en sujetos diabéticos bien controlados, aunque existen estudios que indican que la enfermedad neumocócica aumenta el riesgo de mortalidad en los sujetos diabéticos, tanto niños como adultos, bien o mal controlados. Los enfermos menores de 5 años recibirán la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, según dosificación adecuada para su edad, y los mayores de 5 años, recibirán la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente, con la posibilidad de revacunación cada 6 años.



## Alteraciones mucocutáneas

Los pacientes con cualquier tipo de dermatopatía cutánea crónica deben recibir la vacuna de la varicela para evitar las posibles complicaciones de su dermatopatía secundarias a la infección de la varicela.

La incidencia de dermatitis atópica (DA) en nuestra población infantil se ha incrementado considerablemente, estimándose su frecuencia entre 10-15% en menores de 5 años, con una clara tendencia a aumentar.

Las peculiaridades inmunológicas de la enfermedad, y el carácter inmunomodulador de los principales tratamientos actuales, pueden plantear dudas en cuanto a la eficacia y/o peligrosidad vacunal en estos sujetos.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son secundarias a las reacciones inflamatorias anómalas frente a alérgenos ambientales habituales, originadas por respuestas inmunes vía Th-2, predominante en estos enfermos en edades tempranas, en detrimento de la vía Th-1 que debería sustituir, de forma inmediata y progresiva, a la forma de respuesta prenatal Th-2.

Se ha implicado a las vacunas en la génesis de esta respuesta anómala, ya que su aplicación precoz imposibilitaría el estímulo provocado por aquellos procesos infecciosos que previenen, así como por la capacidad de algunas inmunizaciones para inducir, directamente, reacciones Th-2.

Diversos estudios epidemiológicos retrospectivos sobre coberturas vacunales de población e incidencia de DA aportan datos ambiguos. No todos valoran múltiples variables de factores concomitantes como la implicación de condicionantes ambientales, constitucionales o genéticos. Asimismo a la muestra de población, primovacunada hace bastante tiempo, no se le ha administrado ni el tipo ni la cantidad de vacunas que conforman el calendario actual.

Por el momento no existe evidencia epidemiológica que relacione la aplicación del calendario vacunal infantil y el aumento de incidencia de DA en edades tempranas de la vida. Es más, probablemente una vacunación completa podría ejercer un efecto protector en el desarrollo de dicha patología.

La inmunogenicidad y reactogenicidad vacunales no se modifican al ser administradas a niños atópicos no habiendo, por tanto, ninguna contraindicación. Algunas vacunas, como la de la varicela, son específicamente de administración obligada en la edad más temprana en que sea eficaz, por el riesgo evolutivo de la enfermedad en la piel atópica. Puede que la capacidad protectora de esta vacuna esté algo disminuida en estos niños, al igual que se ha observado en asmáticos, lo que podría llevar a considerar la necesidad de una dosis de refuerzo, sobre todo si la primovacunación se hace antes de los 15 meses.

La influencia de los tratamientos actuales, sobre la inmunogenicidad y eficacia protectora de las vacunas en general, así como la potencial peligrosidad de aquellas compuestas por microorganismos vivos en particular, son motivo de reticencias que debemos disipar:

1. los corticoides que no se administren por vía sistémica a dosis inmunosupresoras, no contraindican cualquier vacunación.
2. la ficha técnica del tacrolimus administrado tópicamente indica, actualmente, no vacunar hasta 2 semanas después de suspender el tratamiento, para evitar posibles fallos. Si tenemos en cuenta que su efecto inmunomodulador es más selectivo que el de los corticoides y su absorción transdérmica es mínima, no existe motivo alguno para modificar la cronología de aplicación de vacunas.
3. el pimecrolimus, indicado en las formas leves y moderadas de la enfermedad, las más frecuentes, tiene una absorción casi nula, sus niveles sistémicos indetectables y su efecto sobre las células presentadoras de antígeno prácticamente inexistente. No modificaría en absoluto la dinámica vacunal.

Se puede resumir que, en estos niños, está especialmente indicada la aplicación puntual de la pauta de inmunizaciones, aunque se encuentren en tratamiento con los preparados tópicos actuales. No ha de resultar difícil, y parece prudente, evitar la administración en la zona de piel en tratamiento, sobre todo de vacunas subcutáneas.

### **Tratamientos crónicos con salicilatos**

Aunque no se han descrito reacciones adversas asociadas con la administración de la vacuna de la varicela y el uso de salicilatos, se recomienda que se evite el uso de salicilatos, hasta al menos 6 semanas des-

pués de haber recibido la vacuna de la varicela, por el supuesto riesgo de la asociación de Síndrome de Reye y la varicela.

A aquellos sujetos en tratamiento crónico con salicilatos como artropatías crónicas, artritis reumatoides, enfermedades de colágeno, enfermedad de Kawasaki, podrían ser vacunados bajo monitorización.

## **Bibliografía**

Anderson, H.R et al. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the international study of asthma and allergies in childhood. *Amer. J. Public Health.* 2001; 91, 7; 1126-1130.

Billich, A. et al. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm.* 2004 9; 269 (1): 29-35.

Campins M, Moraga F. Calendarios vacunales en situaciones especiales. En, Ed. Campins M, Moraga F. *Prous Science. Vacunas 2003*: 101-116.

Comité Asesor de Vacunas de la A.E.P. Manual de Vacunas en Pediatría 2001; 329, 438-439.

Cordero JF. Reacciones adversas graves e inusuales de las vacunas. En *Vacunas 1998* de Campins M, Moraga F. Barcelona. Prous Science 1998: 197-204.

Corretger Rauet JM, Baraibar Castelló R. Vacunaciones en el ámbito hospitalario. En *Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica.* J Arístegui. Edic. 2004. 826-828.

García-Sicilia, J: Vacunación en el niño con dermatitis atópica, en : “El niño con Dermatitis Atópica. Una visión global”. Ed. Loki&Dimas (en prensa).

Gruber, C. et al. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? Epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13 (3): 177-81.

Gruber, C. et al. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003. 111: 3; 282-288.

Nilsson, L. et al. Allergic disease at the age of 7 years after pertussis vac-

ination in infancy: results from the follow-up of a randomized controlled trial of 3 vaccines. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157 (12): 1184-9.

Papp, K.A. et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. J Am Acad Dermatol. 2005; 52; 2, 247-253.

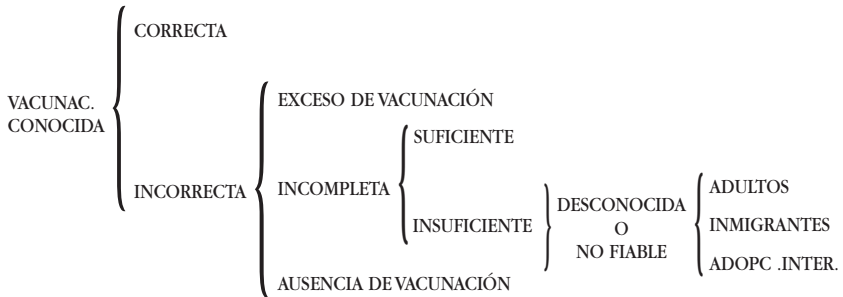
Vaqué J, Ramón JM. Estrategias de integración de las vacunaciones en atención hospitalaria. En Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Edit L. Salleras. 2ª Edic. M Masson. 2003:819-824.

## 12.c. Vacunación en niños mal vacunados

JOSÉ GARCÍA SICILIA

La colaboración de pediatras, personal sanitario y escolar; el extraordinario interés, aceptación y cooperación de la población y la inestimable sensibilización de las autoridades sanitarias han conseguido lograr una extraordinaria cobertura vacunal en la población pediátrica de nuestro país. Pero estamos asistiendo a un leve aumento del incumplimiento de nuestro calendario oficial, no tanto por desidia o rechazo, como por el seguimiento de pautas diferentes por ciudadanos procedentes de otros países, generalmente en vías de desarrollo. Las posibles situaciones vacunales que podemos encontrar en la práctica, se resumen en la figura 1.

**Figura 1. Situaciones vacunales en la práctica**



### Vacunación correcta

Aquella confirmada y fiable que completa totalmente las pautas actualizadas del calendario vigente en la zona, con las modificaciones individuales consensuadas por expertos, para casos específicos y por indicación del pediatra bien informado.

## Vacunación incorrecta

Cualquier otra forma de vacunación, conocida o bien desconocida o no fiable (estas dos situaciones se dan preferentemente en adultos o en procedentes de inmigración o adopción internacional y se tratan en otro apartado). Distinguimos:

### EXCESO DE VACUNACIÓN

Práctica incorrecta, aunque preferible desde el punto de vista de la protección inmunológica: “mejor una dosis de más que de menos”.

La administración de determinados antígenos (diftérico y tetánico principalmente) a intervalos inferiores o con una frecuencia o exceso de dosis, sobre las recomendaciones, pueden provocar efectos adversos graves locales inmediatos. Algunos antígenos polisacáridicos no conjugados pueden inducir “tolerancia inmunológica” por administración repetida disminuyendo el efecto inmunoprotector.

### VACUNACIÓN INCOMPLETA

**a) Vacunación suficiente:** la que, sin llegar a la perfección de la vacunación correcta, se supone suficientemente protectora ante la enfermedad cuestionada (por ejemplo: una única dosis de triple vírica, a edad superior a 12 meses). Una vez confirmada, aún tranquilos por la situación inmune específica del sujeto, aprovecharemos, desde ese momento, para completar la pauta.

**b) Vacunación insuficiente:** aquella que no nos asegura la protección frente a enfermedades de potencial prevalencia local, para las que se ha establecido un calendario vacunal, por:

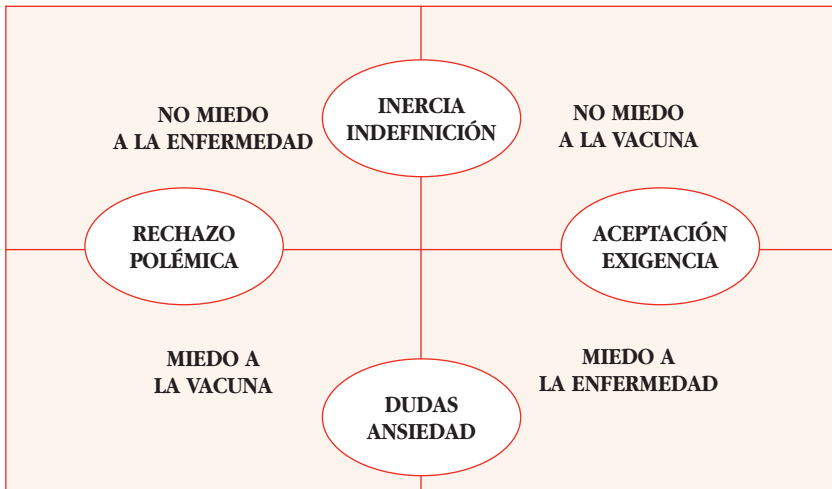
- Interrupción de la pauta vacunal establecida, antes de haber administrado las dosis necesarias para la inmunoprotección. Con frecuencia se debe a oportunidades perdidas de vacunación por temor a falsas contraindicaciones, al rechazo a múltiples inyecciones simultáneas con aplazamiento de algunas, etc.
- Ausencia de alguna vacuna, pese a seguimiento correcto de un calendario de otra zona en la que esta enfermedad prevenible es excepcional o muy poco prevalente.

- Administración extemporánea de los antígenos: en edades no recomendadas (inactivación por anticuerpos maternos, etc.), o no respetando los intervalos mínimos recomendados (4 o más días antes pueden no inducir respuesta suficiente), no separando al menos 4 semanas entre vacunas de virus vivos atenuados (si, por algún motivo, no se administraron simultáneamente), posible coincidencia cronológica con anticuerpos inactivadores (inmunoglobulinas, hemoderivados) o inmunosupresores.

### AUSENCIA DE VACUNACIÓN

La ausencia total de vacunación raramente se debe a desidia, desconocimiento u otros factores de tipo social, sanitario, etc. Generalmente el que un niño no reciba ninguna vacuna, se debe a la decisión firme de sus padres o tutores (al no ser legalmente obligatoria la vacunación, en nuestro país) bien por motivos culturales, religiosos o bien por rechazo individual o de grupo. Resumimos la actitud de la población ante las vacunas en la figura 2. Se considerará también “no vacunado” a todo aquel que desconozca o no recuerde su situación vacunal, o bien no nos aporte un documento o, de hacerlo, tengamos dudas justificadas de su fiabilidad.

**Figura 2. Actitud ante las vacunaciones**



## Actuación ante una vacunación incorrecta

Ante una vacunación incorrecta por defecto, nuestro objetivo será siempre llegar a la vacunación correcta o alcanzar, en cualquier caso, una cobertura suficiente en el menor tiempo posible, priorizando las enfermedades evitables de mayor riesgo para el sujeto en ese momento (en relación a factores como su edad, epidemiología local, etc.).

Se deberá actuar, iniciando de forma inmediata y poniendo todos los medios para que se llegue a completar la pauta. Se simultanearán el máximo de antígenos compatibles, siempre que sea posible con vacunas combinadas para minimizar el número de inyecciones.

Si la vacunación previa es conocida, no será necesario reiniciar la pauta interrumpida sino, simplemente, administrar aquellas dosis pendientes, a los intervalos recomendados, independientemente del tiempo transcurrido. No obstante, algunos autores consideran que, dependiendo del antígeno, en transgresiones excesivas del esquema vacunal, con un número mínimo de dosis previas y excesivo intervalo de tiempo transcurrido, no sería imprudente, y en cualquier caso carente de riesgo, replantearse alguna dosis “extra”, teniendo para ello en cuenta que el intervalo, que corresponde a las dosis de refuerzo, mas prolongado, es el que condiciona la intensidad y duración de la protección.

Ante cualquier duda debemos tener claro que los potenciales efectos nocivos de una sobre vacunación siempre serán menores que el padecimiento de una enfermedad evitable.

Estas situaciones, de gran diversidad y sin esquemas preestablecidos, nos obligan a crear pautas individualizadas, para lo que es importante tener unos conocimientos básicos de aquellas características de los antígenos disponibles, que nos van a permitir reorganizar una pauta correcta y que, para individuos sanos, resumimos a continuación:

### TÉTANOS-DIFTERIA-TOS FERINA

Nos referimos a estos tres antígenos de forma conjunta porque debemos aprovechar cualquier ocasión para (si no hay contraindicación) administrarlos combinados.

Pueden aplicarse a partir de los 2 meses de vida, 3 dosis con intervalo óptimo de 2 meses y un refuerzo entre 6 y, mejor, 12 meses de la últi-



ma. Si se establece la primovacunación en menores de 4 años estará indicado un segundo refuerzo hacia los 6 años, repitiendo después cada 10 años y adaptando, en lo posible, las fechas a las del calendario normal.

El componente pertusis será preferentemente acelular (obligado en mayores de 1 año) y, a partir de los 7 años, las dosis de los antígenos serán menores (“dosis adultas”).

Si se considerase necesario se puede establecer una pauta acelerada, sobre todo en mayores de 7 años, de 2 dosis con intervalo mínimo de 1 mes y un refuerzo a partir de 6 meses de la última, adaptándose posteriormente al calendario.

## **POLIOMIELITIS**

Actualmente se indica la vacuna de virus inactivados, administrada vía intramuscular.

Se recomiendan 3 dosis, desde los 2 meses de vida con intervalo de 2 meses y refuerzo 1 año después (o acelerada: 2 dosis/1-2 m, refuerzo 6-12 m después y refuerzo a los 6 años en primo vacunados < 4 años). Su administración se ve facilitada, ahora, por su inclusión en diversas vacunas combinadas, mejorando su aceptación en este tipo de pautas. Se puede completar la pauta aunque ésta se hubiese iniciado con vacuna oral atenuada.

## ***HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B, CONJUGADA***

Para menores de 5 años sanos, a partir de los 2 meses, se precisan 3 dosis si la primovacunación se inicia antes de los 6 meses o 2 dosis, si se hace entre los 6-12 meses, siempre con un refuerzo hacia los 18 meses (si se usa el preparado Hibtiter es necesario dar tres dosis). A partir del año: 1 dosis (leves variaciones según tipo). Su capacidad protectora parece atenuarse cuando se administra combinada sobre todo con pertusis acelular, por lo que no debe eliminarse ninguna de las dosis, sobre todo el refuerzo que va a potenciar la memoria inmunológica.

## **HEPATITIS B**

La difícil posibilidad de contagio durante la infancia, no siendo accidental, paliaría la urgencia en la administración de esta vacuna en

aquellas situaciones en las que nos viésemos obligados a la aplicación simultánea de múltiples antígenos.

No obstante, teniendo en cuenta la especial idiosincrasia del entorno del mal vacunado (evitar oportunidades perdidas!), así como la mejor conversión a menor edad, conveniente relación costo/dosis y su inclusión en diversas vacunas combinadas, su incorporación a cualquier pauta de “actualización” estaría ampliamente justificada.

El esquema ideal propugnado es el de 0-1-6 meses, aunque se ha comprobado la eficacia de, prácticamente, cualquier otra secuencia.

Para no inmunizados previamente, es una vacuna obligada desde el inicio de la adolescencia, en que debiera valorarse su administración combinada con Hepatitis A.

Ante la posibilidad de contagio inminente, una pauta acelerada sería 0-1-2-12 meses.

## **MENINGOCOCO C CONJUGADA**

La práctica totalidad de niños procedentes de otros países no se encuentran actualmente vacunados, aunque su restante calendario sea similar al nuestro. Deberán vacunarse hasta la edad indicada, según situación epidemiológica, siguiendo el esquema de 3 dosis, con 2 meses de intervalo, si se inicia entre los 2 y 5 meses, 2 dosis con intervalo de 1-2 meses si lo hace entre los 6-12 meses (la conjugada con CRM197). O bien 2 dosis, comenzando entre los 2 y 12 meses, con intervalo mínimo 2 meses (la conjugada con toxoide tetánico). A partir del año: 1 sola dosis. Desde las recomendaciones para el 2005 de la AEP se indica una dosis de recuerdo en el segundo año de vida para los vacunados en primovacunación.

## **TRIPLE VÍRICA (SARAMPIÓN-RUBÉOLA-PAROTIDITIS)**

Actualmente se consideran precisas 2 dosis, para minimizar los potenciales fallos vacunales. La primera a partir de los 12 meses y la segunda a partir de 4 semanas después (siempre que tenga más de 15 meses), aunque es preferible separarlas un intervalo más amplio para favorecer la inmunidad y su duración protectora. Cualquier vacunación antes de los 12 meses (frecuente en diversos países), por una situación

de riesgo, no cuenta para la pauta general, exigiéndose después las otras 2 dosis en la cronología recomendada.

### **NEUMOCOCO-CONJUGADA**

Disponible en la actualidad en forma heptavalente, aunque no incluida en los calendarios oficiales para niños sanos, el pediatra valorará, en su criterio, la administración universal o bien a aquellos que no se encuentren vacunados y, a su juicio, presenten factores de riesgo.

Se administran 3 dosis a niños de 2 a 6 meses, con intervalo de 1-2 meses y refuerzo a los 12-15 meses. Entre 7 y 11 meses de edad: 2 dosis y refuerzo a los 12-15 meses (con intervalo previo superior a 2 meses). De los 12 a los 23 meses, 2 dosis separadas 2 meses y, a partir de los 2 años, en niños sanos, una única dosis hasta los 5 años.

### **VARICELA**

Recomendada su vacunación universal, a partir de los 15 meses (a menor edad disminuye su eficacia, aunque en situaciones de especial riesgo puede adelantarse a los 9 meses, incluso antes, en casos excepcionales en los que tengamos constancia de que la madre no es inmune). Actualmente no se incluye en los calendarios oficiales para individuos sanos menores de 10 años, sí se recomienda a partir de los 12-15 meses a niños sanos en el calendario de la AEP. Son muchos los niños a los que no se ha administrado, dejando a juicio del pediatra la conveniencia de incluirla en un esquema de actualización vacunal para mayores de 15 meses que no hayan padecido la enfermedad, con especial énfasis en adolescentes en los que ésta puede revestir potencial gravedad.

A partir de los 13 años se administran 2 dosis separadas 1-2 meses. Seguramente también precisen una segunda dosis los menores de esta edad, como con la triple vírica.

### **HEPATITIS A**

Tampoco incluida en prácticamente ningún calendario, por tanto la ausencia de su vacunación es muy amplia. Esto nos plantea la decisión clínica personal, teniendo en cuenta que la enfermedad puede revestir

gravedad en edades posteriores a la preadolescencia y, en cualquier caso, cursar con una clínica florida, incapacitante y prolongada.

Actualmente, casi toda nuestra juventud se encuentra inmunodesprotegida (aproximadamente 2/3 de los menores de 40 años, más cuanto más jóvenes) y en esta situación el contagio sólo será posible en situaciones inhabituales, como las derivadas del creciente trasiego de personas procedentes de países de endemidad elevada o la, cada vez más frecuente, movilidad esporádica a estos de nuestra población susceptible.

El criterio del pediatra debe prevalecer en aquellas situaciones que considere de riesgo y su labor activa, en la inmunización de nuestros adolescentes, será esencial.

Se precisan 2 dosis que, según el preparado, se administrarán con intervalo entre sí de 6 a 12-18 meses, a partir de los 1-2 años a dosis infantiles (según preparado) hasta los 17-18 años. Ante indicaciones de “emergencia” es interesante saber que a partir de los 14 días de la primera dosis se alcanza inmunoprotección en el 95% de sujetos vacunados. Por todo ello no está justificado realizar marcadores previos ni posteriores.

Basados en el aprovechamiento de cualquier oportunidad de vacunación y disponiendo de una preparación combinada Hepatitis A-B, deberemos emplearla siempre que exista indicación y el sujeto carezca de inmunidad frente a ambas. La pauta de esta vacunación es la básica de la Hepatitis B (0-1-6 meses), habiéndose reducido el contenido de virus de hepatitis A inactivados para adaptarse a este esquema.

## **GRIPE**

Actualmente no existen pautas específicas de vacunación sistemática a niños sanos. No obstante, la morbilidad y características evolutivas de la enfermedad en niños pequeños así como el impacto, como vectores, en su desarrollo epidemiológico, pueden hacer que los resultados de futuros estudios de eficiencia vacunal, junto a la disponibilidad de nuevas vacunas (como las adaptadas al frío) justifiquen la vacunación infantil, originándose una extensa población “ausente de vacunación”, que habríamos de asumir.

La tabla 1 ofrece un resumen general práctico de todo lo que acabamos de exponer.

**Tabla 1. Esquema para completar (sólo dosis pendientes de cada vacuna), o para iniciar una vacunación, en sujetos sanos, según su edad al comenzar la pauta**

VACUNA	EDAD DE INICIO DE VACUNACIÓN																								
	MESES CUMPLIDOS																		AÑOS						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	2	3	4	5	6	A partir de 7
DTP o DTPa	PRIMO VACUNACIÓN 3 d. / 2 m. REFUERZO A LOS 12 meses																		SOLO DTPa						tdpa
																			2º REFUERZO HACIA LOS 6 AÑOS DE EDAD						2 d. / 1m.
																			POSTERIORES REFUERZOS / 10 años						REFUERZO a 6m
Hib	3d. / 2m.			2d. / 2m.			1 DOSIS																		
	REFUERZO DESPUES DEL AÑO. INTERVALO SUPERIOR A 2m. DE LA DOSIS ANTERIOR																								
POLIO VPI	3 DOSIS A INTERVALOS DE 2 meses ( ACELERADO. 2d. / 1m.) 1d. REFUERZO AL AÑO DE LA 3ª d. DE PRIMO VACUNACIÓN ( ACELERADO 6m.) EN PRIMO VACUNADOS < 4a. 2º REFUERZO A LOS 6a.																								
HEPATITIS B	3 DOSIS ( 0-1-6 m. o CUALQUIER OTRA PAUTA DE EFICACIA COMPROBADA) DOSIS INFANTIL PARA < 15a. NO DOSIS DE REFUERZO SI NO SITUACIÓN RIESGO A PARTIR DE LA ADOLESCENCIA VALORAR VACUNA COMBINADA HB-HA																								
T.V.	2d/ CUALQUIER INTERVALO >1m. (15m/ inic. escol) SI RIESGO 1º d. a los 12 m. REFUERZO a los 15 m. SI CONTACTO SARAMPION 1º d. a 6m. REINICIAR a 15m.																								
VARICELA	1 DOSIS ¿REFUERZO COMO T.V.? SI RIESGO VACUNAR DESDE LOS 9 meses ADOLESCENTES Y ADULTOS 2d. / 1 - 2 m.																								
MENINGITIS C CONJUGADA	3d. / 2m.			2d. / 2m.			1 DOSIS																		
	2d. SI CONJUGADA A TOX. TETANICO																								
NEUMOCOCCO CONJUGADA	3d. / 2m.			2d. / 2m.			DE 1 A 2 AÑOS						1 DOSIS												
	REFUERZO DESPUES DEL AÑO CON INTERVALO > 2m. de la d. anterior						2d. / 2m.																		
HEPATITIS A	DESDE PRE-ADOLESCENCIA 2d. 0 y 6-12m.																								
GRIPE	ACTUALMENTE VALORAC. SEGÚN EPIDEMIOLOGIA E INDICAC. AUTORIDADES SANIT. HASTA 9a., VACUNAS INACTIVADAS DE VIRUS FRACCIONADOS O DE SUBUNIDADES HASTA 9a., EN LA 1ª VACUNACIÓN SE ADMINISTRARÁN 2 d. CON 1m. DE INTERVALO ADMINISTRAR SOLO 1/2 d. (0,25 c.c.) CADA VEZ																								
VACUNA	EDAD DE INICIO DE VACUNACIÓN																								
	MESES CUMPLIDOS																		AÑOS						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	2	3	4	5	6	A partir de 7

*Siguiendo, en vertical, desde la edad en que se va a iniciar la pauta individualizada de vacunación, se irán cruzando las vacunas que precisa y las dosis que corresponden para alcanzar la inmunización correcta.*

## Bibliografía

Comité Asesor de Vacunas de la A.E.P. Manual de vacunas en pediatría. Ed. 2001, 445-447.

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2005 An Pediatr (Barc) 2005; 62: 158 - 160

Díez Domingo J. Vacunaciones infantiles en atención primaria. En De Juanes, JR. Actualización en vacunas, Madrid 2003, 153-159.

Garrido, P. Vacunación incompleta en la población general. Vacunas investigación y práctica 4-2, abril-junio 2003, 41-48.

## 12.d. Vacunación en niños inmigrantes y adoptados

JESÚS GARCÍA PÉREZ

### Introducción

La pirámide poblacional invertida en los países desarrollados cuya consecuencia ha sido añadir vida a los años, el descenso de la tasa global de natalidad en los países industrializados del hemisferio norte y el aumento de la pobreza en el hemisferio sur, han hecho de la inmigración un fenómeno social anunciado.

Según los recientes estudios de las Naciones Unidas, España tendrá un envejecimiento demográfico importante. Si a ello se le suma además una de las tasas de natalidad más bajas de Europa (1,07 hijos por cada mujer fértil) el resultado será que a mediados de este siglo habrá 1,4 personas activas por cada jubilado, la peor proporción europea. Es ahí cuando el incremento de la inmigración surge como necesario a fin de compensar este desequilibrio y mantener la fuerza actual de trabajo (4-5 personas en activo por cada jubilado).

Por otro lado, la relación de dependencia entre personas en edad pasiva y activa alcanzará en 2050 el 72% en Europa y el 95% en España, siendo esta cifra la más elevada del mundo. Esto implica que nuestro país deberá acoger a 12 millones de inmigrantes en los próximos 50 años, es decir 240.000 al año. Hasta el presente, el gobierno español sólo acepta legalizar aproximadamente 30.000 inmigrantes no comunitarios cada año.

Con el fin de aminorar las cargas en el sistema de protección social, dado el aumento de la esperanza de vida, se han propuesto medidas compensatorias como incentivar el retraso en la edad de jubilación y eliminar las prestaciones a estos trabajadores.

No obstante, medidas de esta naturaleza no son incompatibles con políticas migratorias más expansivas. Es más, aún desarrollando políticas restrictivas, la inmigración se llegará a imponer como consecuencia del avance de nuestra renta y de la decreciente presión demográfica sobre el mercado de trabajo.

La tasa de paro es todavía muy elevada, afectando a un 5,4% de la población activa, si bien se distribuye desigualmente, por ejemplo, es el 22,87% entre las mujeres. Este dato, unido a la insuficiente movilidad, se traduce ya en una escasez de mano de obra en determinados mercados que se suple con inmigrantes, muchos de los cuales se hallan en situación irregular, aunque contribuyen a la contención salarial.

La Unión Europea pide políticas migratorias más abiertas. En España, la publicación en el Boletín Oficial del Estado de 12 de Enero de 2000, de la Ley Orgánica 4/2000, de 11 de Enero, sobre derechos y libertades de los extranjeros en España y su integración social, fue saludada con uno de los mayores debates que hasta ese momento podía haber vivido la sociedad española en lo que se refiere a la materia de extranjería e inmigración: para algunos la nueva Ley Orgánica era la respuesta necesaria y adecuada a la definitiva conversión de España en país de destino de miles de inmigrantes (tanto extranjeros procedentes de Estados miembros de la Unión Europea, como británicos, alemanes o portugueses, como inmigrantes extracomunitarios, principalmente marroquíes, hispanoamericanos y chinos), mientras que para otros introducía diversas disfunciones en la regulación del fenómeno migratorio que alejaban a España de un tratamiento del mismo de forma análoga a la que éste recibe en otros Estados de destino de inmigrantes en el entorno geográfico europeo, combinando de forma equilibrada las medidas de admisión con las de control de flujos migratorios.

Merced al desarrollo social y económico del país, a la reducción de la precariedad y a la mejora de los niveles de bienestar social, España ha pasado, en los últimos 20 años, de ser un país de origen de emigrantes a convertirse en un generador de demanda de mano de obra y, por lo tanto, en un polo de atracción de los flujos migratorios existentes.

Esta generación de demanda de mano de obra hace tiempo que comienza a percibirse con claridad en el incremento de personas extranjeras en España (tabla 1 y figura 1).

Diseñar una política integral en el marco de la Unión Europea pasa por evitar la peor de las situaciones, que empieza ya a producirse, es decir, tener una inmigración irregular, marginada y que no contribuya con impuestos ni cotizaciones.

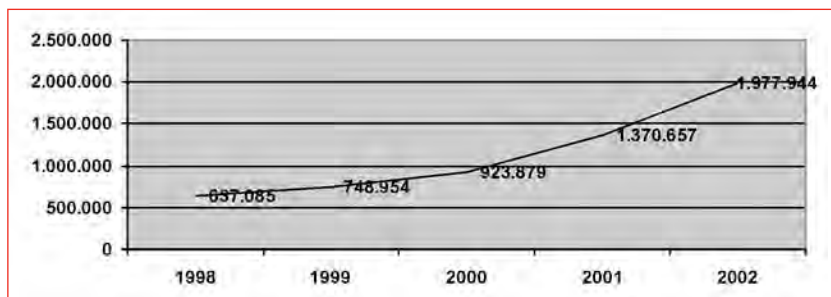
Hasta la fecha, la política migratoria se ha caracterizado por un impreciso control de flujos y una asignación de nichos laborales que



**Tabla 1. Evolución de la población extranjera.  
Extranjeros empadronados**

	Número y Variación		Proporción respecto A la población total		
	Total (1-1-02)	Variación en un año	1-1-2002	1-1-2001	Variación en %
Andalucía	212.202	48.057	2,8	2,2	29,2
Aragón	44.028	18.896	3,6	2,0	75,1
Asturias	14.846	3.998	13	1,0	36,8
Baleares	99.744	26.130	10,8	8,3	35,5
Canarias	143.138	35.208	7,7	6,0	32,6
Cantabria	10.334	3.501	1,9	1,2	51,2
Castilla-La Mancha	48.123	20.236	2,7	1,5	72,5
Castilla-León	42.640	16.068	1,7	1,0	60,4
Cataluña	382.067	124.713	5,8	4,0	48,4
C.Valenciana	301.143	101.569	6,9	4,7	50,8
Extremadura	15.125	3.498	1,4	1,0	30,0
Galicia	42.462	9.404	1,5	1,2	28,4
Madrid	444.440	138.784	8,0	5,6	45,4
Murcia	83.511	28.053	6,8	4,6	50,5
Navarra	30.686	11.189	5,3	3,5	57,3
País Vasco	38.408	10.970	1,8	1,3	39,9
La Rioja	15.288	7.095	5,4	3,0	86,6
Ceuta	3.334	53	4,3	4,3	1,6
Melilla	6.425	-136	9,2	9,5	-2,0
<b>Total</b>	<b>1.977.944</b>	<b>607.287</b>	<b>4,7</b>	<b>3,3</b>	<b>44,3</b>

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

**Figura 1. Evolución de la población extranjera (1998-2002)<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> A 1 de enero de cada año

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

despilfarra las habilidades de una inmigración bien equipada con estudios y oficios. Se trata de un control equívoco porque no se conoce su caudal, su composición y menos aún sus planes.

Cuanto más continuo es el flujo, más se frena el envejecimiento. Lo menos aconsejable es la política de abrir y cerrar la mano. Esto sí produce crecientes perturbaciones demográficas a medio plazo. Hemos envejecido como consecuencia de la disminución de la fecundidad y del aumento de los años vividos. La conclusión es clara: la economía y la demografía necesitan del inmigrante (tabla 2).

Hay poca información sobre las necesidades y las dolencias de estos grupos minoritarios y pocos conocimientos del personal sanitario sobre su cultura, religión y hábitos dietéticos (éstos condicionan muchas

**Tabla 2. Inmigración en España (año 2002)**

Inmigrantes Nº, edad, sexo	Procedencia	Niños nacidos en España
1.977.944 (6% de la población española)	- 33% africanos - 25% europeos - 22% hispanoamericanos	- Madre española 373.049
Edad media. 24 años (22% < 15 años)	- 12% asiáticos - 6% guineanos	- Madre extranjera 43.469 (10,44%)
Mujeres (53%) Hombres (47%)	- 538.144 comunitarios - 910.527 no comunitarios	

Fuente: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Junio 2003 e Instituto Nacional de Estadística.

veces las situaciones médicas de los niños). Paralelamente hay una pobre apreciación de las dificultades que muchas familias afrontan para adaptarse a esta nueva vida. A menudo, entran en contacto con el sistema sanitario a través de los niños y, más tarde, su actitud ante los cuidados médicos dependerá de la tolerancia y comprensión que reciban respecto a sus pequeños.

Muchos de los problemas que afectan a determinados grupos étnicos no son los mismos que padece la población autóctona. Condiciones especiales, sobre todo las que tienen que ver con causas genéticas o nutricionales, aparecen más claras en el curso de la infancia. Tuberculosis y enfermedades tropicales y parasitarias se adquieren principalmente en edad temprana. Los trastornos emocionales y de comportamiento de los niños suelen ser un síntoma de las dificultades de adaptación de la familia a condiciones de vida totalmente diferentes.

## **Aproximación a una clasificación sobre los problemas de salud del inmigrante**

### **1. ENFERMEDADES IMPORTADAS**

Los desequilibrios nutricionales pueden dar lugar a anemia ferropénica y raquitismo, que se manifiestan preferentemente en los niños. La tuberculosis es también propia de la infancia y de la adolescencia. El paludismo, las infestaciones por parásitos intestinales, se ponen más de manifiesto entre los niños, tanto los que viven como los que visitan África y el subcontinente asiático.

### **2. PATOLOGÍA DE LA INDIGENCIA**

Desde la llegada de algunos inmigrantes procedentes de Rumania y del África subsahariana, se han incrementado las enfermedades asociadas a la falta de higiene, malnutrición e intoxicaciones.

### **3. TRASTORNOS GENÉTICOS**

En algunos grupos, la presencia de enfermedades genéticas es lo suficientemente frecuente como para constituir un importante problema de salud. La endogamia entre primos y primos segundos es frecuente entre los musulmanes procedentes de la India y Pakistán, lo cual

aumenta la incidencia de enfermedades genéticas. Muchas de ellas son trastornos metabólicos cuya aparición puede ser evidente en el periodo neonatal o durante la primera infancia.

#### 4. ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS

Es éste un apartado que no trata realmente de enfermedades sino de adaptaciones fisiológicas y rasgos morfológicos, seleccionados a lo largo del tiempo y que por ser infrecuentes en un determinado medio son interpretadas, por los profesionales de la salud, como signos o síntomas anormales. Más aún, ciertos rasgos fenotípicos pueden atribuirse a características de la etnia del paciente cuando en realidad forma parte de una enfermedad concreta.

#### 5. HÁBITOS Y COSTUMBRES

Síntomas extraños o condiciones sospechosas pueden ser debidos a efectos de “medicamentos” recetados por el “sanador” del grupo. Algunos métodos físicos utilizados como terapéutica y las cauterizaciones producen lesiones que pueden confundirse con las de los niños maltratados.

#### 6. PROBLEMAS PSICOSOCIALES DEL NIÑO INMIGRANTE

La dificultad de comunicación, los riesgos propios de cualquier comunidad y el desconocimiento de los códigos sociales, hacen de los inmigrantes sujetos vulnerables en el país de acogida.

### Contacto con los servicios de salud

Parece que la respuesta a la enfermedad, la conducta del enfermo ante sus síntomas y el uso de los servicios sanitarios tiene una estrecha relación con el origen étnico. Sobre la relación entre el grupo étnico y la respuesta al dolor, se observó que a los italianos lo que más les interesaba era aliviar el dolor, mientras que a los judíos lo que más les preocupaba era su significado y las consecuencias del mismo.

El comportamiento ante la enfermedad y la utilización de los recursos sanitarios están en relación con el origen étnico. Se ha descrito que los campesinos unidos por estrechos lazos étnicos a grupos familiares

ofrecen mayor resistencia a buscar asistencia profesional y mayor tendencia a emplear remedios caseros para sus enfermedades. En un estudio parecido se observó, en una región del sudoeste de Norteamérica, que las personas de origen inglés preferían la medicina científica mientras que los latinoamericanos mostraban predilección por la medicina popular.

## **Población inmigrante, problemas frecuentes**

Los problemas sanitarios que plantea esta población inmigrada son importantes. Por ejemplo: 3 millones de niños mueren anualmente en los países en vías de desarrollo a causa de enfermedades que pueden ser prevenidas mediante vacunación. Hay una alta incidencia de enfermedades de transmisión sexual; en las personas procedentes de África cabe la posibilidad de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2; el seguimiento de las prescripciones es con frecuencia incorrecto (muchas veces por incompreensión); la mala nutrición y la difícil adaptación a nuestro tipo de alimentación son situaciones frecuentes.

La atención a este colectivo debe hacer referencia a la asistencia, a la prevención, a la promoción y a la educación para la salud. Las actividades de promoción de la salud deben ser originales y accesibles a estos grupos, por ejemplo, el material didáctico les será más cercano si aparecen personas de su etnia y el lenguaje les es comprensible.

En este sentido, un medio útil es la formación de agentes de salud entre miembros destacados e interesados del grupo y la coordinación del control de las mujeres embarazadas entre los servicios de planificación familiar y de obstetricia.

Aunque las enfermedades de las familias inmigrantes sean casi siempre superponibles a las nuestras, existe de un 5-10% de patologías propias de su geografía de procedencia y del estado de pobreza del que tratan de salir.

## **Adopción internacional**

En los últimos años, tanto la desaparición de los orfanatos como la disminución de la natalidad en nuestro país han condicionado una notable disminución del número de adopciones autóctonas, frente a un incremento de niños adoptados procedentes de países en vías de desarrollo.

La adopción internacional continúa en aumento, pero a un ritmo más moderado que años atrás. Así se desprende de los datos facilitados en el avance del Anuario de Estadísticas Laborales y de Asuntos Sociales, del Ministerio de Trabajo (tabla 3).

Por países destaca China, convertida en el principal destino de las personas deseosas de adoptar un pequeño, sobre todo si se trata de una niña, ya que la política del hijo único favorece el abandono de niñas (tabla 4).

**TABLA 3. Evolución de las adopciones en España**

Año	Nº	Incremento	Origen de las adopciones			
			Europa	África	América	Asia
1998	1.487	(1998-1999) +35%	216	16	960	295
1999	2.006	(1999-2000) +52%	645	23	895	443
2000	3.062	(2000-2001) +12%	1.439	32	905	686
2001	3.428	(2001-2002) +6%	1.569	31	721	593
2002	3.625	-	1.395	51	593	1.586

Fuente: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

**Tabla 4. Países con mayor número de adopciones españolas (1998-2002)**

1998		1999		2000		2001		2002	
Colombia	393	Colombia	361	Rumania	583	China	941	China	1.427
China	196	Rumania	280	Rusia	496	Rusia	652	Rusia	809
Perú	151	China	261	China	475	Rumania	373	Ucrania	358
India	97	India	163	Colombia	414	Ucrania	356	Colombia	271
Rusia	91	Rusia	141	Ucrania	218	Colombia	319	Bulgaria	181
México	90	Perú	126	India	190	Bulgaria	172	India	109
Rumania	84	Ucrania	116	Bulgaria	123	India	129	Bolivia	76
Guatemala	75	México	107	Perú	99	México	92	México	58
Rep.Dominicana	49	Guatemala	70	Guatemala	90	Perú	71	Perú	42
Costa Rica	42	Bolivia	59	México	79	Guatemala	46	Rumania	38

Fuente: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Las enfermedades infecciosas de los niños adoptados incluyen, como es habitual en la patología del inmigrante, tres tipos de situaciones:

- Las habituales en la población autóctona.
- Las relacionadas con las condiciones higiénicas o sanitarias del país de origen.
- Las enfermedades importadas.

En la práctica, las dos enfermedades que han sido transmitidas por niños adoptados son la tuberculosis y la hepatitis B. Además, al ser la forma de transmisión diferente (vía aérea frente a vía parenteral/sexual) la repercusión es diferente, adoptando una forma de brote en el caso de la tuberculosis y una difusión intrafamiliar en la hepatitis B.

Por ello, es preciso, como en otros colectivos de inmigrantes, la realización de un cribaje de diversas enfermedades. Los organismos internacionales han formulado normativas específicas. En lo que respecta a la prevención de enfermedades infecciosas tiene interés precisar la necesidad de repetir el cribaje a los 6 meses de la llegada de infección tuberculosa (Mantoux) por la posibilidad de una anergia (debido a la malnutrición) y de enfermedades víricas (VIH, VHB, VHC) por la posibilidad de un periodo “ventana”.

## Vacunación en inmigrantes y niños adoptados

En cuanto a los problemas vacunales de la población inmigrante como adoptados no son idénticos. Hay que tener en cuenta que los niños adoptados lo son por familias de clase media y acuden fácilmente a los cuidados médicos. No ocurre lo mismo con la población inmigrante, ya que muchos viven en situación irregular y sólo acuden a los servicios de Urgencias o bien si necesitan ingresar en los hospitales. El seguimiento por parte de los médicos de atención primaria no garantiza que se cumplan los calendarios vacunales.

Además, los países de donde proceden, dado sus recursos económicos, hace que los calendarios vacunales estén muy limitados, no estando incluidas vacunas que sin embargo forman parte de los países desarrollados, tales como *Haemophilus influenzae* tipo b, vacunas conjugadas frente a *Neisseria meningitidis* grupo C y otras.

Algunos países en sus calendarios vacunales (tabla 5) sólo incluyen la vacuna de sarampión, por eso debe administrarse la vacuna triple vírica según el esquema vacunal de nuestro país. Si además se vacunó antes de los 12 meses, hay que poner 2 dosis de triple vírica separadas por un intervalo de 4-8 semanas. En las madres inmigrantes hay que identificar la susceptibilidad a la rubéola y poder evitar así la rubéola congénita, enfermedad rara ya que en nuestro medio el estado inmunitario de los niños inmigrantes y adoptados o bien no hay documentación que acredite su vacunación, muchas veces si la hay no es fiable. En nuestra experiencia, las vacunaciones de los países hispanoamericanos y la India son fiables, mientras que los de Rusia, Europa del Este y China, no lo son tanto (tabla 6), incluso en niños que aportan certificados de vacunaciones correctas, pueden no estar adecuadamente inmunizados, bien porque caducan o por defectos de la cadena de frío o por mala administración, o la intercurriencia de enfermedades; la malnutrición puede causar poco o mala respuesta a las vacunas.

### **Calendario vacunal a seguir en caso de no aportar documentación de vacunación previa (tabla 7)**

Sería conveniente elaborar un censo de la población inmigrante/adopción para la identificación de su inmunización. El acceso a nuestros servicios sanitarios incluiría la vacunación adecuada, siguiendo las pautas del Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) (ver capítulo 11) entre otras prestaciones. En ocasiones es conveniente recurrir a pautas aceleradas de vacunación (tabla 8) ya que pueden no volver y poner el mayor número de antígenos en la primera visita, por lo que el uso de vacunas pentavalentes y hexavalentes es una opción excelente.

El total de dosis necesarias para su inmunización completa varía con la edad (tabla 9).



Tabla 5. Calendarios de vacunación de países con alta inmigración/adopción en España. 2004

País	BCG	DTPe/DI/7/d	DTPa	Polio oral	VPI	H. influenzae b	Hepatitis B	SRP
Ecuador <sup>1</sup>	Recién nacido	2, 4, 6, 15 m		2, 4, 6, 18 m		2, 4, 6 m	0, 2, 4, 6 m	12 m
Bolivia <sup>1</sup>	< 12 meses	2, 4, 6, 18 m		2, 4, 6 m		2, 4, 6 m	2, 4, 6 m	12 m
R. Dominicana	Recién nacido	2, 4, 6, 18 m, 4 a		2, 4, 6, 18 m, 4 a		2, 4, 6 m	0, 2, 4, 6 m	9 m
Perú	Recién nacido	2, 3, 4 m, 15 a (Td)		2, 3, 4 m		2, 3, 4 m	0, 2, 4 m	12 m; 15-19 a <sup>3</sup>
Colombia	Recién nacido	2, 4, 6, 18 m; 5, 15 a (DI)		2, 4, 6, 18 m; 5 a		2, 4, 6 m	0, 2, 4, 6 m	12 m; 5 a
Marruecos	Recién nacido	6, 10, 14 s; 18 m		0, 6, 10, 14 s; 18 m		2, 3, 4 m <sup>2</sup>	0, 6 s;	9 m (Sarampión); 6 a <sup>3</sup>
Argelia	Recién nacido	3, 4, 5, 18 m; 6 a (DT); 11, 16 a (Td)		2, 3, 4, 5, 18 m; 6, 11-15 a			0, 1, 5 m	9 m; 6 a (Sarampión)
India	Recién nacido, 6 s	6, 10, 14 s 16, 24 m		Recién nacido 6, 10, 14 s 16, 24 m				9-12 m (Sarampión)
China <sup>4</sup>	Recién nacido	3, 4, 5, 18-24 m; 7 años (DT)		2, 3, 4 m; 4 a			0, 1, 6 m	8 m (Sarampión); 7 a (Sarampión)
Croacia	Recién nacido	12, 14, 18 s; 1, 3 a; 7, 14, 18 a (Td)		18, 24 s; 1, 3, 6, 14 a ;	12 s	8, 18, 24 s; 12 m	8, 12 s; 12 m	12 m; 6 a
Rumanía	Recién nacido	2, 4, 6, 12, 30-35 m		2, 4, 6, 12 m; 9 a			Recién nacido	12, 15 m, 7 a (Sarampión) 14 a sólo niñas (Rubéola)
Serbia Montenegro	Recién nacido	8, 14, 20 s; 7 a (DT); 14 a (Td)		8, 14, 20 s; 15 m, 7, 14 a			8, 14 s; 12 m	12 m; 12 a
Bosnia Herzegovina	Recién nacido	3, 4, 6 m; 14 a (Td)	18 m; 5 a	3, 4, 6 m; 2, 5-7 a		3, 4, 6, 18 m	0, 1, 6 meses	2, 5-7 a
Bielorrusia	Recién nacido	3, 4, 5, 18 m; 6 a (DT), 11 a (D), 16 a (Td)		4, 5, 18, 24 m; 7 a	3 m		1 s; 1, 5 m	12 m; 6 a

s (semanas) m (meses) a (años) SRP (sarampión, rubéola, parotiditis) DTPa (poliomielitis inactivada) DTPe (difteria, tétanos, tos ferina acellular)

<sup>1</sup> Vacuna muy recomendada pero no incluida en calendario oficial.<sup>2</sup> Vacuna frente a la encefalitis japonesa a los 8, 18-24 meses y 6 años.<sup>3</sup> Sarampión y rubéola.

**Tabla 6. Nivel de anticuerpos protectores frente a enfermedades vacunables**

Enfermedad	China	Ucrania	Rusia	Rumanía	Bulgaria
<b>Difteria</b> +	32,6%	29%	43%	21,4%	33,2%
<b>Tétanos</b> +	29,6%	24,1%	33,2%	28,2%	26,7%
<b>Tos ferina</b>	46,2%	53%	51%	34%	36,7%
<b>Poliovirus</b>	29,7%	34,4%	43,6%	14,8%	42,8%
<b>Sarampión</b>	9,7%	11,4%	8,7%	9,6%	13,2%
<b>Rubéola</b>	10,4%	6,8%	27,6%	17,3%	-
<b>Parotiditis</b>	12,2%	13,7%	18,2%	19,8%	21%

**Tabla 7. Calendario a seguir en caso de no aportar la documentación de vacunación previa**

Edad	Meses contados a partir de la primera visita					
	0	1-2	2-4	6	12	24
<b>&lt; 12 meses</b>	DTPa VPI Hib (1) Mc (2) VHB (2) Neumococo (3)	DTPa VPI Hib (1) Mc (2) VHB (2) Neumococo (3)	DTPa VPI Hib (1) Mc (2) Neumococo (3)	VHB		
<b>1 – 6 años</b>	DTPa VPI Hib Mc (2) VHB Neumococo (3) SRP	DTPa VPI VHB SRP (4) Varicela	DTPa VPI	VHB	DTPa VPI (5)	DTPa (6) VPI
<b>7-18 años</b>	Td/dTpa VPI SRP Varicela VHB	Td/dTpa VPI SRP Varicela VHB		VHB		Td/dTpa VPI (7)

DTP (Difteria, tétanos, pertusis)

Hib (Haemophilus influenzae b)

VPI (Polio inactivada)

Td (Tétanos, difteria adulto)

DTPa (Difteria, tétanos, pertusis acelular)

VPO (Polio oral)

Mc (Meningococo C)

VHB (Hepatitis B)

SRP (Triple vírica: sarampión, rubéola, parotiditis)

- Recomendada para menores de 5 años. Según la edad de recepción: menores de 12 meses, 3 dosis; 12-14 meses 2 dosis; > 15 meses, 1 dosis.
- Nº de dosis según la edad de vacunación: menores de 7 meses, 3 dosis; entre 7-11 meses, 2 dosis; a partir de 12 meses, 1 dosis.
- Siguiendo las recomendaciones del CAV, en todos los < de 2 años. Nº de dosis según la edad de vacunación: < 7 meses, 3 dosis; entre 7-23 meses, 2 dosis; a partir de 24 meses, 1 dosis.
- Las dosis recibidas antes de los 12 meses o de vacuna monovalente antisarampiosa no se contabilizan. La 2ª dosis se puede administrar entre las 4 semanas posteriores a la primera dosis y los 6 años de edad.
- La cuarta dosis de polio no estará indicada en los casos de que la tercera dosis se haya administrado con 4 o más años.
- La quinta dosis de DTP (a los 4-6 años) no es necesaria si la cuarta se administró con 4 o más años.
- Indicada en personas provenientes de países donde la poliomeilitis no ha sido erradicada (Níger, Nigeria, Somalia, República del Congo, Zambia, Afganistán, Pakistán, India) y países adyacentes, así como en sus contactos. En casos donde no haya habido un contacto previo con la vacuna oral, se recomienda la vacuna inactivada (VPI).
- Indicada en grupos de riesgo para contraer la infección por el virus de la hepatitis B.
- Vacunas con 2 dosis de varicela a los > de 15 años.

**Tabla 8. Niños no vacunados. Pauta acelerada**

Edad	< 7 años	> 7 años
<b>1ª visita</b>	DTPa/VPI/HB/SRP Hib < 5 años MCC	dTpa VPI HB SRP MCC
<b>1 mes después de la primera visita</b>	DTPa/VPI/HB	dTpa VPI HB SRP
<b>2 meses después de la primera visita</b>	DTPa/VPI	
<b>6-12 meses después de la primera visita</b>	DTPa/VPI/HB	dTpa VPI HB
<b>3-6 años de edad</b>	DTPa/VPI <sup>1</sup> /SRP	

VPI (polio inactivada)

HB (hepatitis B)

MCC (meningitis C conjugada)

Hib (Haemophilus influenzae b)

SRP (tripe vírica: sarampión, rubéola y parotiditis)

DTPa (difteria, tétanos y tos ferina acelular)

MCC (Meningococo C conjugada)

Td (tétanos, difteria tipo adulto)

<sup>1</sup> Esta 5ª dosis no sería necesaria si la 4ª dosis la recibió después de los 4 años de edad.

**Tabla 9. Número de dosis mínimas recomendadas para considerar correcta la vacunación**

Edad	SRP	DTP *	Td **	Hib	Polio ***	VHB ****	MenC	Neumo *****	Varicela *****
<12 meses	-	3	-	1-3 <sup>1</sup>	3	3	2-3 <sup>2</sup>	2-3 <sup>3</sup>	-
1-6 años	1-2 <sup>4</sup>	4	-	1-3 <sup>1</sup>	4	3	1-3 <sup>2</sup>	1-2 <sup>3</sup>	1 <sup>7</sup>
7-18 años	2	-	3	-	3	3	-	-	1-2 <sup>8</sup>
>18 años	1	-	3	-	3 <sup>5</sup>	3 <sup>6</sup>	-	-	2 <sup>9</sup>

\* En caso de estar disponible, es preferible administrar una vacuna de tipo acelular (DTPa), fundamentalmente en aquellos niños con desconocimiento de inmunización previa con DTPe.

\*\* Una vez completada la pauta, administrar un recuerdo cada 10 años.

\*\*\* En caso de estar disponible, es preferible una vacuna del tipo inactivada (VPI).

\*\*\*\* De acuerdo con las recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría.

\*\*\*\*\* Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente: pauta 2-4-6 meses con una dosis de recuerdo entre los 12 y 24 meses de edad.

\*\*\*\*\* El Comité Asesor de Vacunas (CAV) recomienda la vacunación universal de niños sanos a la edad de 12-15 meses. A los 11-12 años, vacunación selectiva de niños no previamente vacunados y con historia clínica fehaciente de no haber pasado la enfermedad. se administrará una sola dosis, salvo en los mayores de 13 años en los que se deberán administrar dos dosis separadas por 6-8 meses.

1. Recomendada para menores de 5 años. Según la edad de recepción: menores de 12 meses, 3 dosis; 12-14 meses 2 dosis; > 15 meses, 1 dosis.
2. Nº de dosis según la edad de vacunación: menores de 7 meses, 3 dosis; entre 7-11 meses, 2 dosis; a partir de 12 meses, 1 dosis.
3. Siguiendo las recomendaciones del CAV, en todos los menores de 2 años. Nº de dosis según la edad de vacunación: menores de 7 meses, 3 dosis; entre 7-23 meses, 2 dosis; a partir de 24 meses, 1 dosis.
4. Las dosis recibidas antes de los 12 meses o de vacuna monovalente antisarampiosa no se contabilizan. La segunda dosis se puede administrar entre las 4 semanas posteriores a la primera dosis y los 6 años de edad.
5. La cuarta dosis de polio no estará indicada en los casos de que la tercera dosis se haya administrado con 4 o más años.
6. La quinta dosis de DTP (a los 4-6 años) no es necesaria si la cuarta se administró con 4 o más años.
7. Niños sanos: 1 dosis; niños con enfermedades crónicas e inmunodepresión HIV, Asplenia, Drepanocitosis: 2 dosis.
8. Niños sanos y niños con enfermedades crónicas e inmunodepresión HIV, Asplenia, Drepanocitosis: 2 dosis.
9. Niños sanos y niños con enfermedades crónicas e inmunodepresión HIV, Asplenia, Drepanocitosis: 2 dosis.

## Bibliografía

- Adoption. National Library of Medicine. Medline Plus. [En línea]. [Fecha de consulta 16 de diciembre 2000]. URL disponible en: <http://www.Pedinfo.org/Internacional.Htm#Adoption>
- Allué X. Adopciones transvacunales. Cuestiones médicas éticas. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 21-4.
- American Academy of Pediatrics. Health care for children of migrant families. Policy statement. Committee on Community Health Services. *Pediatrics* 1997; 100: 153-156.
- American Academy of Pediatrics. Medical evaluation of internationally adopted children for infectious diseases. En: Pickering L. editor. 2000. Red Book: Report of the Committee of Infectious Diseases (25.ª ed.). Elk Grove Village, IN: American Academy of Pediatrics, 2000; 148-152.
- Benson B. Should all vaccine series be given to all international adoptees, regardless of vaccination records? Comments. Disponible en: <http://id.medscape.com/medscape/pediatrics>
- Boletín Intituto Nacional de Estadística. Disponible en [www.ine.es/revistas/cifraine/cifine\\_mnp1202.pdf](http://www.ine.es/revistas/cifraine/cifine_mnp1202.pdf)
- Bueno Aguilar J. J. Controversias en torno a la educación multicultural. Universidad de A Coruña. Facultad de Ciencias de la Educación. (1997).
- Capdevilla i Capdevilla, M. Los menores extranjeros indocumentados no acompañados. DGAI. Generalitat de Catalunya (2000).
- Carballo M, Divino J, Zeric D. Migration and health in the European Union. *Tropical Med Intern Health* 1998; 3: 936-944.
- Centers for Disease Control and Prevention. Shortage of tetanus and diphtheria toxoids. *MMWR* 2000; 49: 1029-1031.
- Centro Nacional de Epidemiología. Encuesta Nacional de Seroprevalencia de Enfermedades Inmunoprevenibles, año 1996. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- Choulot JJ, Mechain S, Saint Martin J, Doireau V, Mensire A. Adoption et portage chronique du virus B. *Arch Pediatr* 1998; 5: 869-872.

- Committee on infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Edad para la administración sistemática de la segunda dosis de la vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (triple vírica). *Pediatrics* (ed. esp.) 1998; 45: 57-62.
- Dittmann S, Wharton M, Witek Ch, Ciotti M, Galazka A, Guichard S et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis* 2000; 181 (Sup 1): 10-22.
- From the Centers for Disease Control and Prevention. Elevated blood lead levels among internationally adopted children United States, 1998. *JAMA* 2000; 283: 1416-1418.
- García Pérez J, Lirio Casero J. Situación vacunal en niños adoptados de China y Este de Europa. *Revista Española de Pediatría* (en prensa).
- Gómez de Terreros I. El pediatra ante los niños de familias inmigrantes. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 622-624.
- Hostetter MK. Infectious diseases in ternationally adopted children: Findings in children from China, Russia, and Eastern Europe. *Adv Pediatr Infect Dis* 1999; 14: 147-161.
- Jenista JA. Preadoption review of medical records. *Pediatr Ann* 2000; 29: 212-215.
- Jong EC. Immunizations for international travel. *Infect Dis Clin NA* 1998; 12: 249-266.
- López-Vélez R. Enfermedades infecciosas tropicales en el niño inmigrante. *Rev. Esp Pediat* 1998; 54: 149-161.
- Maalouf A. Les identitats que maten per una mundialització que respecti la diversitat. Barcelona. Ediciones la Campana (1999).
- McLaren P. Critical Pedagogy and Predatory Culture. Oppositional politics in a posmodern era. London: Routledge (1995).
- Miller LC. Caring for internatioanlly adopted children. *N Engl J Med* 1999; 341: 1539-40.
- Miller LC. Internationally adopted children-immunization status. *Pediatrics* 1999; 103: 1078.
- Miller LC, Comfort K, Kelly N. Immunization status of internationally adopted children. *Pediatrics* 2001; 108: 1050-1.

- Min. del Interior, Programa Greo. [www.mir.es/dgei/inmigración.html](http://www.mir.es/dgei/inmigración.html).
- Navarro JA, Bernal PJ. Inmigración y enfermedades inmunoprevenibles. *Vacunas* 2001; 2(3): 110-117.
- Ochs T. The Internet and internacional adoption information. *Pediatr Ann* 2000; 29: 249-250.
- Oliván Gonzalvo G. Adopción Internacional: Guía de informaciones y evaluaciones médicas. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 135-140.
- Pérez Arellano JL, Sanz Peláez O. La inmigración en España. Infecciones en el inmigrante. *Enf Emerg* 2002; 4: 189-91.
- Ruiz Contreras J. Vacunación del niño inmigrante y adoptado de otros países. En J.R. de Juanes (ed.) *Actualización en vacunas 2004*. Pág. 63-69.
- Valls Combelles O, García Pérez J, Puig C, García O. La inmigración y su repercusión sanitaria. Aspectos culturales y nuevas patologías emergentes. *Pediatr Integral* 2001, 6 (1); 42-50.
- Wilson ME, Kimble J. Posttravel hepatitis A: probable acquisition from asymptomatic adopted child. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1083-5.
- Worley C, Worley K, Kumar L. Infectious diseases challenges in immigrants from tropical countries. *Pediatrics* 2000; 106. Disponible en: <http://www.pediatrics.org>.
- World Health Organization. International travel and health: vaccination requirements and health advice. Situation as on January 1996. WHO, 1996.



## 12.e. Vacunación en otras situaciones: guarderías y colegios

JOSÉ GARCÍA SICILIA

El ámbito escolar ofrece al pediatra, desde el punto de vista de la vacunación sistemática, un interesante potencial por la concentración de toda la población infantil, con una extraordinaria posibilidad de su control, facilitando cualquier estrategia sanitaria. Tengamos en cuenta que el establecimiento de inmunizaciones preventivas, así como de campañas específicas ante brotes epidémicos, se dirige muy fundamentalmente a la edad escolar, que actualmente abarca hasta los 18 años de edad por lo que, al superar la adolescencia, terminado su periodo de escolarización obligatoria, el niño habrá recibido casi el 90% del total de vacunas indicadas a lo largo de su vida.

La actitud, tanto de los pediatras generales como responsables de la salud escolar, se basará en actuaciones y medidas dirigidas no sólo al alumnado y a la cooperación con las autoridades sanitarias, sino también al personal docente.

### Medidas dirigidas al alumnado

#### 1. CONTROL DE LA COBERTURA Y SEGUIMIENTO DE LA SITUACIÓN VACUNAL DE CADA ESCOLAR

Exigiendo la cartilla vacunal o un certificado fiable que acredite su correcta vacunación, de acuerdo al calendario vigente en su entorno geográfico. Dicha cartilla o certificado se exigirá al ingreso en el Centro y, preferiblemente con cada renovación anual de matrícula (o al menos en los años en los que correspondiesen refuerzos), pudiendo acompañar al expediente del alumno, con el sistema de confidencialidad que exigiese la Agencia de Protección de Datos.

Habitualmente, la solicitud de ingreso en cualquier centro docente implica la inclusión de algún tipo de acreditación de la situación vacunal del alumno, acompañando al certificado de su estado general de salud. Esta exigencia rutinaria, además de dirigirse al control de cada nuevo alumno, se justifica en base a la protección y conservación de la

salud del resto de componentes del colectivo, alcanzada mediante “inmunidad de grupo”, siendo competencia de los responsables sanitarios de cada centro educativo. Curiosamente, dicho certificado sólo suele exigirse en la primera incorporación, que cada vez sucede en edades más tempranas y, por tanto, con bastantes vacunas pendientes de administración, cuya confirmación no se exige posteriormente.

Hasta el final de la escolarización, en que se van a administrar casi todas las vacunas recomendadas, hemos de distinguir 3 etapas:

### **a) Edad preescolar**

Los cambios sociales y, sobre todo, la mayor incorporación de la mujer al mundo laboral en las últimas décadas, han provocado un adelanto en la edad de incorporación del niño a colectivos de ámbito docente o paradocente.

La legislación laboral española ofrece a la madre un permiso postparto tan corto que, en la mayoría de los casos, obliga a la mujer trabajadora a enviar a una guardería a su hijo de pocos meses, en plena lactancia, sin permitir el afianzamiento de la salud global madre-hijo hasta que la separación se haga de una forma espontánea más natural y no tan brusca y traumática. Desde el punto de vista de la vacunación, esto conlleva que el pequeño recién incorporado tan solo habrá iniciado la primovacunación y, por tanto, puede no estar todavía inmune para muchas de las enfermedades que se intentan prevenir.

Alguna de estas patologías infecciosas (hepatitis B, poliomiелitis, tétanos y difteria) raramente podrían afectarle ya que la posibilidad de contagio, bien por su edad o por la situación epidemiológica, es casi nula. Sin embargo en otras infecciones (tosferina, enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo y neumococo) para las que se dispone de vacunas efectivas, el microorganismo circula de forma endémica y, aprovechándose de la inmadurez inmunológica (a la que, a otros factores, se añade la escasa dotación de protección transplacentaria frente a estos patógenos), hace que en esta etapa incidan la gran mayoría de estas enfermedades y/o se manifiesten con mayor gravedad.

Es por tanto labor prioritaria del pediatra intentar asegurar, en el momento de la incorporación, una protección vacunal frente a estos

patógenos, procurando que se cumpla la prevención establecida, de forma rápida y completa, evitando retrasos e interrupciones de la pauta. Es importante tener siempre en cuenta que la incidencia y gravedad de estos procesos es mucho mayor cuanto menor es el niño y que, con frecuencia, el efecto inmunoprotector no se alcanza hasta que se han administrado varias dosis, permaneciendo el lactante indefenso durante unos meses. Debemos enfatizar en estas medidas, sin caer en los tópicos vacunales de retrasos injustificados de la pauta por patología banal, tan frecuente en los “niños de guardería”. También deberemos ayudar y aconsejar a los padres en este sentido, sobre todo a la madre, ya que cualquier acción protectora para su hijo le confortará del sentido instintivo de culpabilidad derivado de la separación precoz.

### ***b) Edad escolar primaria***

Al alcanzar los 3-4 años, edad de escolarización, la capacidad inmunológica del niño ha adquirido una importante madurez. Este periodo, que se inicia con la primovacunación completada previamente, es una etapa de relativa tranquilidad vacunal. Desde este punto de vista, todas las acciones se dirigirán a asegurar la protección inmunológica iniciada, mediante la administración de dosis de refuerzo frente a sarampión, rubéola, parotiditis, tétanos, difteria y tos ferina (vacuna acelular), con las vacunas disponibles actualmente, siendo de gran importancia tanto para asegurar la protección individual como para perpetuar la inmunidad de grupo.

### ***c) Edad escolar secundaria***

En ella se incluye la etapa, extraordinariamente conflictiva, de la adolescencia en la que se produce un cambio importante en la interrelación médico-adolescente-padres que suele conducir a un menor nivel de seguimiento. En este comienzo de la adolescencia, frontera ilógica entre el pediatra y el médico general, se origina un relativo vacío de asistencia, a no ser que la relación previa con el pediatra fuera suficientemente estrecha. El adolescente rechaza además cualquier regla o pauta preestablecida, se considera adulto y se niega a aceptar cualquier revisión médica rutinaria que se le antoja como un retroceso a la edad infantil, que considera ridícula. Su buen estado de salud hace que tampoco se vea obligado a acudir al médico habitual por procesos banales. Otros fac-

tores como vergüenza, desconfianza, timidez, indecisión, deseo de privacidad, etc., terminan de imposibilitar el apoyo médico tan necesario en esta etapa crucial de la explosión final de su desarrollo.

Raramente se consigue que un adolescente vaya a vacunarse de “motu proprio”, por lo que el desplazamiento al ámbito escolar permite, con un mínimo de recursos, actuar sobre grupos en los que el convencimiento de algunos provoca la aceptación de los demás componentes debido a la estrecha relación entre ellos en su lucha por independizarse de los mayores.

Las últimas vacunas de la etapa infanto-juvenil se dirigen fundamentalmente a:

- Completar pautas vacunales interrumpidas o incompletas.
- Administrar antígenos que antes de esa edad no están justificados (hepatitis A).
- Evitar el porcentaje de adultos susceptibles a enfermedades prevenibles (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela y hepatitis B en no vacunados ni inmunizados por enfermedad previa).
- Potenciar el efecto inmunológico de vacunaciones anteriores, para alcanzar una protección más duradera (difteria, tétanos y tos ferina acelular, en dosis reducidas).
- Mantener la situación de inmunidad de grupo, para aquellas enfermedades de reservorio humano en que el joven es un portador con fácil acceso a comunidades en las que se incluyen niños más pequeños.

## 2. PROMOCIÓN Y OBLIGACIÓN DEL SEGUIMIENTO DEL CALENDARIO VACUNAL LOCAL

Exigiendo la inmediata “normalización vacunal” (siguiendo las normas especificadas en el tema 12c) a cualquier alumno incorrectamente vacunado y rechazando, si la legislación y los estatutos del Centro lo permiten, su incorporación al colectivo escolar por respeto a la salud de sus componentes.

## Cooperación con las autoridades sanitarias

### 1. COLABORACIÓN EN LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN

Tanto en las pautas sistemáticas, sobre todo en situaciones de difícil aplicación o acceso (adolescentes, padres refractarios, etc.), como en campañas esporádicas o situaciones de emergencia, como centro potencial de vacunación y registro.

La intención fundamental de las vacunaciones sistemáticas en los niños es la de conseguir una protección mixta, individual y de grupo, neutralizando la posible transmisión de la infección y protegiendo indirectamente al susceptible.

Es importante tener en cuenta que el rechazo a la vacunación por parte de ciertos individuos, sumado a posibles fallos vacunales y a la disminución progresiva de la protección inmunológica individual que sucede con determinadas vacunas, sobre todo al impedirse su estimulación por contactos naturales con el germen, dificultada precisamente por la previa situación de inmunidad de grupo, puede invertir la relación inmunes/susceptibles, favoreciendo la aparición cíclica de epidemias.

### 2. COOPERACIÓN CON LOS SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA

Mediante la detección y comunicación inmediata de cualquier caso de enfermedad prevenible con vacuna, adoptando las medidas indicadas por las autoridades sanitarias y facilitando la localización de posibles susceptibles, no solo del entorno escolar, sino también en el ámbito familiar del colectivo (personal de riesgo no inmune).

### 3. EDUCACIÓN PARA LA SALUD

La escuela es, por definición, un centro de enseñanza y las actividades que en ella se desarrollan deben estar presididas por este objetivo, siendo el medio idóneo para iniciar los hábitos higiénicos (vacunales, etc.), adquiriendo el sentido de responsabilidad de la propia salud y de la de los semejantes, de forma extensa (en toda la población) y permanente (en todas las generaciones).

Esta educación debe ampliarse a los padres o tutores del escolar que son quienes, en definitiva, deciden sobre la vacunación de su hijo o

tutelado. Según la información que el padre o tutor reciba sobre las enfermedades evitables mediante vacunación y las vacunas, su actitud frente a éstas puede ser muy diferente. También, al hacer educación para la salud en el escolar, indirectamente se está educando al medio familiar de cada alumno. Además, la educación de una persona en edad escolar supone que, en el futuro, esa persona será un adulto educado para la salud y un elemento importantísimo en la promoción de la salud de su entorno.

## Actitud con el personal docente

La escuela, como institución cerrada de una colectividad, es un lugar de fácil diseminación de infecciones, de las que el personal que trabaja en él puede ser tanto receptor de las transmitidas por los niños, como potencial origen de un contagio y el objetivo será proteger en estos dos sentidos. Teniendo en cuenta que la vacunación es una de las medidas más efectivas, habrá que promocionar su aplicación no sólo a los escolares, sino al personal que convive con ellos diariamente durante bastantes horas.

Es habitual que el personal adulto se encuentre desprotegido frente a diversas infecciones prevenibles (las causas se exponen en el capítulo 13), como demuestran los estudios de seroprevalencia. Así la tasa de vacunación en mayores de 40 años es muy baja, aunque la mayoría presenta inmunidad natural frente a sarampión, rubéola, parotiditis, varicela y hepatitis A (casi inexistente por debajo de esta edad). La protección frente a tos ferina, hepatitis B y meningococo C, son mínimas a cualquier edad post-adolescente, y sufre un importante descenso progresivo frente a la difteria.

También hay que tener en cuenta que este ámbito laboral facilita el estadio de portador en el docente de neumococo, *Bordetella pertussis*, meningococo y virus de la gripe, con el consiguiente impacto potencial sobre su entorno social y familiar. Las posibles vacunaciones indicadas en este colectivo se esquematizan en la tabla 1.

**Tabla 1. Posibles inmunizaciones para personal docente**

Vacuna	Objetivo protector (en ambiente escolar)	Indicación
<b>Tétanos</b>	Individual	Cada 10 años en dosis reducida “adulta”
<b>Difteria</b>	Individual y de grupo	
<b>Tos ferina acelular</b>	Fundamentalmente de grupo	
<b>Polio Inactivada</b>	Individual	Si no hay evidencia de vacunación. Para prevenir contagio en diseminación del virus vacunal de la polio oral
<b>Hepatitis B</b>	Fundamentalmente individual	Cualquier no vacunado, sin serología prevacunal
<b>Rubéola</b>	Individual (mujeres edad fértil) y de grupo	Si hay duda de su inmunidad natural o vacunal sin titulación previa
<b>Sarampión</b>	Individual y de grupo	
<b>Parotiditis</b>		
<b>Hepatitis A</b>	Fundamentalmente individual	En España un elevado porcentaje de menores de 40 años no ha padecido la enfermedad, cuya presentación clínica será mucho más grave que en la infancia
<b>Varicela</b>	Fundamentalmente individual	Debería ser obligada en adultos susceptibles. Si duda: valorar serología
<b>Gripe</b>	Individual (1) y de grupo (2)	(1) Mayores o patología subyacente. 3 <sup>er</sup> trimestre del embarazo en época “gripal” (2) Aquellos que atienden a niños de riesgo
<b>Meningococo</b>	Fundamentalmente de grupo	En ciertas situaciones epidemiológicas
<b>Neumococo</b>	Individual	> 60 años y/o patología subyacente

## Bibliografía

- Campins M. Vacunaciones en sanitarios y medio laboral. En De Juanes, J.R. VII Jornadas Internacionales sobre actualización en vacunas, Madrid-1999, 93-103.
- Comité Asesor de Vacunas de la A.E.P. Manual de vacunas en pediatría. Ed. 2001, 445-447.
- Díez Domingo J. Vacunaciones infantiles en atención primaria. En De Juanes, JR. Actualización en vacunas, Madrid 2003, 153-159.
- Garrido, P. Vacunación incompleta en la población general. Vacunas investigación y práctica 4-2, abril-junio 2003, 41-48.



## 12.f. Vacunación en personal sanitario con atención a niños

J. LUIS ARRIBAS LLORENTE, VÍCTOR M. SOLANO BERNARD  
Y M<sup>a</sup> JESÚS HERNÁNDEZ NAVARRETE

### Introducción

El riesgo biológico es el más frecuente y específico de los riesgos laborales ambientales que afectan al personal sanitario por su contacto con pacientes y/o compañeros como potenciales fuentes de infección. La cultura de prevención en el mundo laboral ha sufrido un cambio apreciable tras la aparición de la ley de Prevención de Riesgos Laborales en 1995 y la legislación derivada referida al riesgo biológico (RD 664/97) cuyos aspectos más relevantes se presentan en la tabla 1.

Todos los aspectos legislativos deberían enmarcarse en la realización de un programa de control de agentes biológicos para personal sanitario, como recomienda el Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. En este programa (estrechamente ligado al de control de la infección nosocomial) se incluiría el programa de vacunación en personal sanitario, fundamentado en los aspectos que se indican en la tabla 2.

### Tabla 1. Recomendaciones prácticas para la vacunación

1. Cuando la evaluación de riesgos demuestre la existencia de un riesgo para la seguridad y salud de los trabajadores por exposición a agentes biológicos contra los que existen vacunas eficaces, el empresario deberá ofrecer dicha vacunación.
2. Deberá informarse a los trabajadores sobre las ventajas e inconvenientes tanto de la vacunación como de la no vacunación.
3. La vacunación ofrecida a los trabajadores no acarreará a éstos gasto alguno.
4. Podrá elaborarse un certificado de vacunación que se expedirá al trabajador referido y, cuando así se solicite, a las autoridades sanitarias.
5. Lo dispuesto en los apartados anteriores será también de aplicación en relación con otras medidas de preexposición eficaz que permitan realizar una adecuada prevención primaria.

Modificado del R.D. 664/97.

**Tabla 2. Objetivos de un programa de vacunación en personal sanitario**

- Proteger a los trabajadores del riesgo de contraer determinadas enfermedades transmisibles a partir de compañeros y/o pacientes.
- Evitar que los trabajadores puedan ser fuente de contagio para los pacientes que atiende, otros trabajadores o la comunidad.
- Colaborar en la aplicación del calendario de vacunaciones para adultos dentro de los programas de salud comunitaria.
- Prevenir enfermedades infecciosas en trabajadores que estén inmunodeprimidos o padezcan procesos crónicos (cardíacos, renales, pulmonares, etc.).
- Evitar el absentismo por bajas laborales como consecuencia de enfermedades infecciosas adquiridas en el desempeño de sus funciones.

A pesar de la evidencia científica de los efectos beneficiosos de la vacunación, la mayoría de los adultos (incluido el personal sanitario) no están inmunizados según las recomendaciones actuales, existiendo muchas dificultades en la implantación de programas dirigidos a la población adulta. Existen varias explicaciones como la percepción limitada del problema que representan las enfermedades vacunoprevenibles, las dudas de profesionales sanitarios sobre la seguridad y efectividad de la vacunación o que no se disponga de la misma estructura y “tradicción” que tiene la vacunación en la infancia.

### **Vacunas recomendables al personal sanitario**

Las vacunas de interés en personal sanitario de acuerdo con el HIC-PAC y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) se pueden clasificar en las tres categorías presentadas en la tabla 3. Describiremos más extensamente las vacunas que por su indicación más generalizada permitan la adopción de medidas para el incremento de su cobertura. La pauta, precauciones y contraindicaciones de todas las vacunas se presentan en la tabla 4.

#### **1) HEPATITIS B**

La hepatitis B constituye el principal riesgo biológico al que están expuestos los trabajadores sanitarios con potencial contacto con sangre o fluidos orgánicos. Los programas de vacunación en personal sanitario han disminuido en los últimos años la incidencia en este grupo, aunque

**Tabla 3: Clasificación de las vacunas en personal sanitario  
(según HICPAC y APIC)**

- 1. Vacunas altamente recomendadas**
  - Hepatitis B
  - Gripe
  - Sarampión
  - Rubéola
  - Parotiditis
  - Varicela
- 2. Vacunas que pueden o podrían estar indicadas (indicación limitada)**
  - Hepatitis A
  - Enfermedad meningocócica
  - Tos ferina
  - Fiebre tifoidea
  - Viruela
  - Tuberculosis
  - Poliomielitis
- 3. Vacunas recomendables a todos los adultos (el personal sanitario no tiene mayor riesgo que la población general)**
  - Tétanos
  - Difteria
  - Enfermedad neumocócica

podemos documentar niveles de cobertura claramente deficientes como (66% de EE.UU. en 1995 o el 64% de Italia en 1996). Como explicación podríamos citar la falta de vacunación del personal contratado a tiempo parcial, deficiencias en la identificación del personal a riesgo así como el miedo a los efectos secundarios o la baja conciencia del riesgo.

Actualmente no se recomienda la realización de “screening” serológico previo para descartar infección previa. La vacuna tiene una alta eficacia, induciendo una tasa de anti-HBs >10 mUI/ml en más del 90% de los vacunados, aunque es recomendable realizar una serología post-vacunal para constatar la inmunidad y facilitar la adecuación profiláctica tras inoculación accidental en grupos de especial riesgo por su frecuencia de exposiciones (como el personal sanitario) o características intrínsecas (sexo, edad, tabaquismo, obesidad...).

## 2) GRIPE

Los trabajadores sanitarios pueden transmitir el virus de la gripe a pacientes de alto riesgo (mayores de 65 años o crónicos por trastornos

**Tabla 4. Pautas vacunales para el personal sanitario**

Nombre	Pauta vacunal	Precauciones y contraindicaciones	Consideraciones especiales
<b>Hepatitis B</b>	2 dosis IM en deltoides separadas por 1 mes ; 3ª dosis a los 5 meses de la 2ª; no se necesita recuerdo	Historia de reacción anafiláctica previa o al tiomersal	En infectados por VHB no existen efectos terapéuticos o adversos; en ocupaciones de riesgo debe comprobarse la respuesta serológica
<b>Gripe</b>	Dosis única anual IM	Historia de hipersensibilidad al huevo, neomicina y tiomersal	No existe evidencia de riesgo feto-materno al administrarla a embarazadas con riesgo de complicaciones en caso de gripe
<b>Sarampión</b>	1 dosis SC; 2ª dosis al menos 1 mes más tarde	Embarazo; Inmunodepresión* (pacientes VIH positivo con inmunodepresión severa); Hª de reacción anafiláctica a neomicina, tiomersal o proteínas huevo; administración reciente de inmunoglobulinas (esperar 3 meses)	En susceptibles a rubeola y/o parotiditis se administra la TV
<b>Parotiditis</b>	1 dosis SC; no es necesario recuerdo	Embarazo; Inmunodepresión*; Hª de reacción anafiláctica a la neomicina, tiomersal o proteínas del huevo	En susceptibles a rubeola y/o sarampión se administra la TV
<b>Rubéola</b>	1 dosis SC; no es necesario recuerdo	Embarazo; Inmunodepresión*; Hª de reacción anafiláctica a la neomicina, tiomersal o proteínas del huevo	En susceptibles a parotiditis y/o sarampión se administra la TV. Las embarazadas ese momento o que queden embarazadas antes de 3 meses asesorarse sobre los riesgos para el feto; riesgo de malformaciones insignificante
<b>Varicela-zóster</b>	2 dosis de 0,5 ml. SC separadas por 4-8 semanas en >13 años	Embarazo; Inmunodepresión*; Hª de reacción anafiláctica a la neomicina; debe evitarse el uso de salicilatos hasta 6 semanas tras la vacunación	El "screening" serológico previo a la vacunación puede ser coste-efectivo
<b>BCG (Tuberculosis)</b>	1 dosis percutánea de 0,3 ml.; no se recomienda recuerdo	Inmunodepresión* y embarazo	Priorizar hacia un pronto diagnóstico y tratamiento de los casos de TBC activa y la quimioprofilaxis con isoniacida en convertidores del PPD (Mantoux)
<b>Hepatitis A</b>	2 dosis IM separadas por 6-12 meses (según marca comercial)	Hª de anafilaxia frente al aluminio o 2-fenoxi-etanol; seguridad en embarazadas no evaluada; riesgo para el feto probablemente bajo y debe ponderarse con el riesgo de hepatitis A en mujeres de alto riesgo	Indicada en viajes a zonas endémicas o ciertas ocupaciones
<b>Meningococo (tetraivalente) A+C+Y+W 135</b>	1 dosis con volumen y vía recomendado por el fabricante; se desconoce la necesidad de recuerdo	No evaluada su seguridad en embarazadas; no administrar durante el embarazo salvo alto riesgo de infección	Puede ser útil en situaciones de epidemia

Tabla 4. (cont.)

Nombre	Pauta vacunal	Precauciones y contraindicaciones	Consideraciones especiales
<b>Tétanos y difteria (Td)</b>	2 dosis IM separadas por 4 semanas; 3ª dosis 6-12 meses tras 2ª dosis; recuerdo cada 10 años	Primer trimestre de embarazo; Hª de reacción neurológica o hipersensibilidad inmediata; Hª de reacción anafiláctica al tiomorsal; sujetos con reacciones locales graves previas	
<b>Tétanos, difteria y tos ferina acelular (dTpa)</b>	1 dosis IM cada 10 años	No evaluada su seguridad en embarazadas; no administrar durante el embarazo salvo alto riesgo de infección Hª de reacción neurológica o hipersensibilidad inmediata a alguno de los componentes de la vacuna; Historia de Tra $\geq 40$ °C en las primeras 48 horas, colapso en las primeras 48 horas. Precaución en personas con trombocitopenia.	Sólo puede administrarse cuando hay constancia de primovacuna completa de difteria-tetanos
<b>Fiebre tifoidea (IM, SC y oral)</b>	Polisacárido capsular Vi: 1 dosis 0,5 ml IM.; recuerdo de 0,5 ml cada 2 años. Inactivada: 2 dosis 0,5 ml SC separadas por 4 semanas; recuerdo de 0,5 ml SC o 0,1 ml ID cada tres años. Atenuada (Ty21a): 4 dosis VO en días alternos; recuerdo de 4 dosis VO en días alternos cada 5 años	Hª de reacción local grave o general a una dosis de vacuna previa; la vacuna Ty21a no debe administrarse a personal inmunocomprometido	La vacunacion nunca debe ser una alternativa al uso de procedimientos adecuados cuando se manejan muestras y cultivos en el laboratorio
<b>Poliomielitis</b>	VPI, 2 dosis SC separadas por 4-8 semanas seguidas por 3ª a los 6-12 meses de la 2ª	Hª de anafilaxia frente a la estreptomicina (VPI); no debe administrarse durante el embarazo	Utilizar VPI para inmunocomprometidos o personal que los cuide; si se necesita protección inmediata debe utilizarse VPO aunque no se recomienda actualmente.
<b>Rabia</b>	Primovacuna, VCDH o VRA IM, 1 ml. en deltoides días 0, 7, 21 ó 28 o VCDH ID, 1 ml días 0, 7, 21 y 28; recuerdo, VCDH o VRA IM, 0,1 ml en deltoides día 0 o VCDH ID, 0,1 ml día 0	Reacciones anafilácticas excepcionales así como reacciones similares a la enfermedad del suero a los 2-21 días de la vacunación. Dada la alta mortalidad de la enfermedad en caso de mordedura por animal de riesgo prevalecerá la indicación de profilaxis a los riesgos de reacciones adversas.	La frecuencia de de dosis de recuerdo debe basarse en la frecuencia de la exposición. Consultar las referencias del CDC sobre recomendaciones para la prevención post-exposición ( <a href="http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies">www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies</a> )
<b>Neumocócica (polisacáridos)</b>	1 dosis IM en deltoides de 0,5 ml; dosis de recuerdo en personas <65 años de muy alto riesgo tras 5 años. Personas >65 años podrán recibir una 2ª dosis si la primera se le administró antes de 65 años	No evaluada su seguridad en embarazadas; Hª de anafilaxia previa a componentes	

VHB: Virus Hepatitis B; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; IM: Intramuscular; SC: Subcutánea; ID: Intradérmica; VO: Via oral; TV: Triple vírica; BCG: Bacilo de Calmette Guérin; VHA: Virus de la Hepatitis A; VCDH: Vacuna de la rabia de células diploides humanas; VRA: Vacuna de la rabia absorbida; VPI: Vacuna del poliovirus inactivada; VPO: Vacuna del poliovirus oral; \*Personas inmunodeprimidas por deficiencias inmunitarias, infección VIH, leucemia, linfoma, tumores o terapia inmunosupresora (corticoides, citostáticos, radiaciones...)

Modificado del "Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)":

cardio-pulmonares, enfermedades metabólicas crónicas, alteraciones renales, hemoglobinopatías e inmunosupresión) durante el período de incubación o la fase subclínica. Por otra parte, su administración anual reduce el absentismo laboral durante los brotes comunitarios. Es importante recomendar la vacunación a todos los trabajadores sanitarios, especialmente si atienden a pacientes de alto riesgo, geriátricos o crónicos, así como a sanitarios mayores de 65 años o afectados de los trastornos de base comentados.

La eficacia es variable (70-90%), reduciendo la incidencia de la enfermedad y de la mortalidad asociada cuando las cepas de la vacuna coinciden con las de la epidemia. Con las campañas de vacunación anuales se logran coberturas especialmente bajas. Los factores aducidos más frecuentemente son no considerarse a riesgo, temor a los efectos secundarios y la ausencia de contacto con pacientes de alto riesgo. Existe una falsa creencia sobre su eficacia (que popularmente se considera como baja) influenciada por la correspondencia que exista entre las cepas circulantes y las que forman parte de la vacuna pero también por la confusión del cuadro gripal con otros cuadros similares (catarro, rinofarinitis). Es necesario insistir en la educación sanitaria para aclarar todos los errores y prejuicios que se tienen sobre esta vacuna.

### 3) SARAMPIÓN

El riesgo de transmisión del sarampión en personal sanitario es 13 veces superior al de la población general y se recomienda vacunar a todo el personal sanitario que no tenga evidencia de inmunidad. Como la mayor parte de los adultos poseen inmunidad frente al sarampión (98% de la población mayor de 20 años) y el antecedente clínico es fiable no se recomienda el "screening" serológico previo. Debe vacunarse el personal con mayor riesgo de contacto con sarampión (pediatría, urgencias...) y que no tenga el antecedente clínico o serológico de enfermedad o bien constancia de vacunación previa (no sistemática a partir de los años 60 y sistemática con la vacuna triple vírica desde 1981). La eficacia es superior al 95%, confiriendo protección a largo plazo. La vacuna es eficaz como medida preventiva post-exposición accidental de la enfermedad clínica si se administra antes de 72 horas.

#### 4) RUBÉOLA

Se recomiendan vacunar a todo el personal sanitario, independientemente de su sexo. Como el 97% de la población española mayor de 20 años es inmune podríamos plantear la inmunización del personal con mayor riesgo de contacto con pacientes afectos de rubéola (pediatría, urgencias) y que no tenga el antecedente serológico de enfermedad o constancia de vacunación previa. El antecedente clínico tiene un bajo valor predictivo por lo que puede recomendarse realizar “screening” en ausencia de evidencia vacunal. También incidiremos en la inmunización de todo el personal femenino en edad fértil para evitar el síndrome congénito. La eficacia está en torno al 95%, confiriendo protección a largo plazo.

#### 5) PAROTIDITIS

Se recomienda también la vacunación de todo el personal sanitario. Como en nuestro país más de un 90% de los mayores de 20 años son inmunes podría evitarse el “screening” serológico previo. Podemos plantear la inmunización del personal con mayor riesgo de contacto con el virus y que no tenga el antecedente clínico o serológico o constancia de vacunación previa (sistemática con la triple vírica desde 1981). La eficacia es superior al 90%, confiriendo protección a largo plazo.

#### 6) VARICELA

Su transmisión nosocomial es un hecho frecuente siendo las fuentes de infección pacientes, personal sanitario o visitas. Se recomienda vacunar a todo el personal sanitario susceptible, especialmente al que tiene contacto potencial con el virus (pediatría, medicina interna, urgencias...) o pacientes de alto riesgo: embarazadas, neonatos prematuros hijos de madres susceptibles, prematuros <28 semanas de gestación o menos de 1 kg de peso (independientemente de la inmunidad materna) e inmunodeprimidos de cualquier edad. En torno al 95% de los mayores de 20 años son inmunes a la varicela y el antecedente clínico tiene un excelente valor predictivo positivo (incluso en casos de incertidumbre) por lo que el “screening” serológico puede ser costo-eficaz en personas con antecedente negativo, dependiendo del precio relativo del test y de la vacuna. La eficacia se sitúa en torno al 80-95%, siendo mayor en la prevención de la enfermedad severa (puede padecerse un cuadro de varicela leve) y confiriendo protección a largo plazo.

Deben considerarse medidas de restricción laboral post-vacunación por la posibilidad de desarrollar un cuadro “varicela-like” tipo rash potencialmente transmisible. En el caso de exposición accidental debe vacunarse el personal expuesto no inmune y constatar serológicamente la inmunidad del personal vacunado expuesto. En caso de negatividad, plantear exclusión laboral o monitorización de síntomas; repetir a los 5-6 días y si persiste la negatividad plantear vacunación y medidas de restricción laboral.

## 7) HEPATITIS A

En nuestro país, la hepatitis A ha sufrido un cambio del patrón epidemiológico con la aparición de un mayor número de casos en población joven (menos del 50% de la población menor de 30 años es inmune y en torno a un 15% en menores de 20 años). Pese a esto es una infección poco frecuente en personal sanitario que suele asociarse con la transmisión a partir de neonatos. Puede estar indicada su administración a manipuladores de alimentos, personal de laboratorio, de limpieza, pediatría, en contacto con incontinentes o aquel que trabaja en instituciones para deficientes mentales. La eficacia es del 99% y la protección dura al menos 20 años.

La principal medida para su control es la educación sanitaria, insistiendo en las medidas higiénicas, y como medida post-exposición puede estar indicada la inmunoglobulina específica y medidas de restricción laboral.

## 8) ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Debe incluirse en el plan de inmunizaciones previo asociado a puestos de trabajo en los que la evaluación de riesgos demuestre una posible exposición a *Neisseria meningitidis* serogrupos A o C (laboratorios).

## 9) POLIOMIELITIS

La población adulta tiene una cobertura aceptable frente a poliovirus (en torno al 95%), aunque debería incluirse en el plan de inmunizaciones previo asociado a puestos de trabajo con posible exposición a poliovirus (laboratorios).



### 10) TOS FERINA

La transmisión de la tos ferina dentro de los hospitales está bien documentada (a partir de pacientes, personal o visitantes) posiblemente por la disminución de cobertura que se produce al no poder revacunar con vacunas celulares a los adultos. Debemos destacar las medidas de aislamiento y de profilaxis post-exposición, así como la revacunación del personal sanitario con vacunas acelulares.

### 11) FIEBRE TIFOIDEA

Debe incluirse en el plan de inmunizaciones previo asociado a puestos de trabajo con posible exposición a *Salmonella typhi* (laboratorios).

### 12) VIRUELA

La vacunación frente a la viruela solo está indicada en personal no inmunizado que tenga riesgo de exposición a *Ortopoxvirus* en laboratorios especializados.

### 13) TUBERCULOSIS

No se debe aplicar la vacunación de forma sistemática al personal sanitario. La principal medida de control hospitalaria es el diagnóstico precoz y tratamiento de los pacientes, así como la adopción de medidas de aislamiento. Únicamente podría considerarse su administración si en la comunidad hubiera una alta prevalencia de cepas multirresistentes con posible transmisión al personal sanitario y las medidas de control de la infección no fueran eficaces.

### 14) TÉTANOS-DIFTERIA-TOS FERINA

La población adulta presenta una cobertura baja frente al tétanos y la difteria (50% en mayores de 30 años para el tétanos y un 30% para la difteria, disminuyendo con la edad) por lo que es necesario colaborar con los programas de vacunación en adultos. Es recomendable utilizar la vacuna dTpa (asociando toxoide diftérico y antitetánico y componente frente a pertosis).

### 15) ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

Se recomienda la vacunación del personal sanitario incluido en alguno de los grupos de riesgo establecidos (mayores de 65 años o enfer-

mos crónicos, especialmente por trastornos del sistema cardio-pulmonar, enfermedades metabólicas crónicas, alteraciones de la función renal, hemoglobinopatías, esplenectomizados e inmunosupresión).

## Estrategias para aumentar la cobertura vacunal

Como estrategia fundamental destacaríamos realizar un plan de inmunizaciones previo según el riesgo de exposición a cada microorganismo en cada puesto de trabajo. Asimismo, debería recomendarse revisarlo en los reconocimientos periódicos.

También puede aprovecharse la oportunidad que supone la demanda de atención tras una exposición accidental (hepatitis A y B, varicela...) o cualquier tipo de asesoría con el personal.

Es conveniente recordar anualmente el inicio de la campaña vacunal antigripal mediante notificación personal o carteles incluyendo información clara y precisa sobre las ventajas ya comentadas de la vacunación. Puede ser efectivo movilizar equipos a las zonas del hospital donde se atiende pacientes de alto riesgo.

La inclusión de algunas de estas vacunas en los calendarios de vacunación infantil (hepatitis B, triple vírica...) así como la vacunación de los estudiantes de ciencias de la salud (hepatitis B) proporcionará un aumento indirecto de su cobertura.

## Bibliografía

- Alimonos K, Nafziger AN, Murray J, Bertino JS. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care workers: whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three-dosis series, and what are the implications in terms of cost-effectiveness? *Clin Infect Dis* 1998; 26 (3): 566-71.
- Arribas Llorente JL, Solano Bernad VM. Programas de vacunación hospitalaria. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, eds. *Vacunas 2000*. Barcelona: Prous Science, 2000.
- Boylard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchman SD and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. *Infect Control* 1998; 19(6): 407-463. Traducido en: Solano

VM, Hernández MJ, Del Val JL, Sánchez D, Torrijos M, Arribas JL. Recomendaciones para el control de la infección en personal sanitario. *Medicina preventiva* 1999; 5 (3): 28-44.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. *MMWR* 1997; 46 (RR-8): 1-24.

Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002; 51 (RR-3):18-19.

Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of Health-Care Workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1997; 46 (No. RR-18).

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002; 51 (RR-3):8.

De Juanes JR, Arrazola MP. Vacunación en sanitarios. En: Vacunaciones en el Adulto. Guía y Recomendaciones. Madrid: Asociación para la Formación e Investigación en Salud Pública, 2003.

Dentico P, Crovari P, Luigi Lai P, Ponzio F, Safary A, Pellegrino A et al. Anamnestic response to administration of purified non-absorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long-term non-protective antibody titers. *Vaccine* 2002; 20: 3725-3730.

Doebbeling BN, Ferguson KJ, Kohout FJ. Predictors of hepatitis B vaccine acceptance in health care workers. *Med Care* 1996; 34(1): 58-72.

European Consensus Group on Hepatitis B Immunity Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355(9203): 561-5.

Farjas Abadía MP, Zubizarreta Alberdi R, Louro González A, Suárez Rodríguez B. Manual de vacunaciones del adulto. A Coruña: Laboratorios Esteve 2003.

Floreani A, Baldo V, Cristofolletti M, Renzulli G, Valeri A, Zanetti C et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine* 2004; 22 (5-6): 608-611.

- García-Erce JA, Solano VM, Ferrer J, Gimeno JJ. Seroprevalencia de hepatitis A en donantes aragoneses. *Sangre* 1996; 41(6): 485-86.
- Garner JS, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hospital Epidemiol* 1996; 17: 53-80. Traducido en: Solano VM, Hernández MJ, Peral A, Sierra MJ, Castán S y Arribas JL. Revisión de las pautas para las precauciones de aislamiento en hospitales. *Medicina Preventiva* 1997; 3(1): 19-34.
- Guía de vacunación en el adulto. Grupo de trabajo de vacunación en el adulto. Madrid: Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias, 1995.
- Hadler SC, Margoli HS. Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy, and indications for immunization. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992; 12: 282-308.
- Ley de Prevención de Riesgos Laborales (31/1995 de 8 de Noviembre). BOE del 10 de Noviembre de 1995.
- Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, Coleman P, Alter MJ. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Intern Med* 1997; 157 (22): 2601-5.
- Manual de vacunas en Pediatría. Madrid: Asociación española de Pediatría, Comité asesor de vacunas 2001.
- Nakao K, Hamasaki K, Wakihama N, Maeda M, Ohtsubo N, Sagiibe T et al. Analysis of anti-HBs levels in healthcare workers over 10 years following booster vaccination for hepatitis B virus. *Vaccine* 2003; 21: 3789-3794.
- Nichol KL, Hauge M. Influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 189-193.
- Oromí J, Vaqué J. Estrategias vacunales en el hospital. En: Salleras L (Ed.). *Vacunaciones preventivas: Principios y aplicaciones*. Barcelona: Masson 1998; 657-661.
- Pachón I, Amela C, de Ory F, León P, Alonso M. Encuesta Nacional de Seroprevalencia de Enfermedades Inmunoprevenibles. Año 1996. *Boletín epidemiológico semanal* 1998; 6(10): 93-100.

- Pallás Alvarez JR, Gómez Holgado MS, Llorca Díaz J, Delgado Rodriguez M. Vacunación de la hepatitis B. Indicaciones del test serológico postvacunal y la dosis de refuerzo. *Rev Esp Salud Publica* 2000; 74 (5-6): 475-482.
- R.D. 664/1997, de 12 de Mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. BOE del 24 de Mayo de 1997.
- Rodríguez G, Díaz MV, Villar del Campo MC, Mato G, Mariano JA, Fereres J. Efectividad de una campaña de vacunación antigripal en personal sanitario: comparación de tres estrategias. *Medicina Preventiva* 1999; 5(2): 7-12.
- Salleras L, Bruguera M, Vidal J y cols. Cambio del patrón epidemiológico de la hepatitis A en España. *Medicina Clínica (Barc)* 1992; 99: 87-89.
- Solano VM, Hernández MJ, del Val JL, Gil E, Arribas JL. Hepatitis B immunization of healthcare workers in a tertiary hospital in Spain. *AJIC* 2000; 28(1): 80.
- Stroffolini T, Petrosillo N, Ippolito G, Lopalco A, Saggiocca, Adamo B et al. Hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19 (10): 789-91.
- Thompson SC, Norris M. Hepatitis B vaccination of personnel employed in Victorian hospitals: are those at risk adequately protected? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20 (1): 51-4.
- Van Damme P, Kane MA, Mereus A and the Viral Hepatitis Prevention Board. Integration of hepatitis B vaccination into national immunization programmes. *BMJ* 1997; 314: 1033-1037.
- Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon DJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population-results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674-677.
- Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, Bulkow LR, Cagle HH, Mayers JS et al. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine* 2001; 19: 4081-4085.



## Capítulo 17

### SITUACIONES URGENTES EN LA PRÁCTICA VACUNAL

ENRIQUE BERNAOLA ITURBE, CARLOS ROMERO IBARRA Y  
NURIA CLERIGUE ARRIETA

#### 17.a. Reacción anafiláctica. Parada cardiorrespiratoria

##### Introducción

Las vacunas constituyen un recurso sanitario muy singular ya que se administran a gran escala, a sujetos sanos y habitualmente en la edad infanto-juvenil. Esta es la razón por la cual los requisitos de seguridad que se exigen a las vacunas sean muy superiores a los requeridos a los fármacos convencionales, que se aplican a los enfermos que están dispuestos a sufrir molestias, incomodidades y a asumir incluso efectos secundarios con el objetivo de recuperar la salud.

En la actualidad, las vacunas que se aplican de forma sistemática han demostrado su eficacia y seguridad, teniendo una excelente inmunogenicidad y una reducida reactividad. Las vacunas como cualquier producto biológico, o como los fármacos (aunque en mucha menor medida que éstos), pueden dar lugar a afectos indeseables o secundarios, ya sean debidos a la propia composición de la vacuna o a su incorrecta administración, que pueden excepcionalmente producir efectos graves.

Con el objetivo de valorar de forma rigurosa la seguridad de las vacunas se han establecido programas específicos de vigilancia nacional e internacional que permiten recoger información contrastada y analizada por expertos. Existe diversidad de programas autonómicos de seguimiento y control de los eventos adversos de los medicamentos y que están en disposición de analizar las reacciones adversas en relación con las inmunizaciones.

En la U.E., la Agencia Europea para la Evaluation of Medicinal Products (EMA) permite un rápido intercambio de información en materia de efectos colaterales y seguridad de los medicamentos, incluidas las vacunas, cuyos informes y recomendaciones deben ser conocidos y aplicados.

Dentro de las reacciones adversas graves a las vacunas la más paradigmática es la reacción de anafilaxia por su gravedad y la posibilidad remota de inducir la muerte del vacunado.

## **Reacciones sistémicas menos graves**

Con una gravedad menor que la reacción de anafilaxia, las reacciones post-vacunales más frecuentes como son el síncope y la reacción de hipotonía hiporrespuesta son dos situaciones que el administrador de vacunas debe conocer y saber diferenciar claramente de la reacción de anafilaxia.

### **Síncope**

Consiste en la pérdida de conciencia por un aumento del tono vagal debido a una disminución del flujo sanguíneo del cerebro. Ocurre en la hora siguiente a la vacunación y, por lo general, antes de los 15 minutos de administrada la vacuna. Puede haber movimientos tónico-clónicos por una anoxia asociada. Al perder la conciencia puede haber una caída brusca y el traumatismo consiguiente puede tener consecuencias graves. Se han descrito fracturas de cráneo, hemorragia cerebral. El síncope aparece con más frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes.

Es importante conocer los síntomas previos a la inyección de la vacuna para identificar a los candidatos y que el vacunador trate de evitarlo antes de que suceda, sentando o tumbando al niño para vacunarlo.

El temor a las inyecciones, en especial si se van a poner más de una en el mismo acto vacunal, puede ser un factor desencadenante de un síncope, por lo que el personal que administra las vacunas tiene que tranquilizar al niño o adolescente que se va a vacunar, ganarse su confianza, lo que a veces puede ser suficiente para evitar el síncope.

Cuando se produce el síncope, hay que tener en cuenta que se trata de una reacción inocua y por lo tanto no hay que tomar medidas agresivas, es importante evitar que el paciente caiga y tenga un traumatismo serio; si hay convulsiones no es necesario administrar medicación anticonvulsiva ya que los movimientos cesan en pocos segundos, y hay que asegurar la vía aérea y tumbiar al paciente en posición de seguridad.

### Síndrome de hipotonía-hiporrespuesta

Se trata de un episodio de aparición brusca con hipotonía y falta de respuesta a los estímulos, palidez y cianosis que ocurre en las 48 horas posteriores a la vacunación. Se ha relacionado de forma casi exclusiva con la administración de la vacuna de tos ferina de célula entera administrada en solitario o, como es más frecuente, combinada con los toxoides de difteria y tétanos. Por lo general, es en niños menores de dos años y se estima que ocurre con una frecuencia de un episodio cada 1.750 vacunas de tos ferina administradas, aunque otros autores dan frecuencias más dispersas entre 3, 5-291 casos cada 100.000 vacunaciones. El número de episodios ha disminuido desde que se utiliza la vacuna de tos ferina acelular y aunque esta vacuna puede también producirlo, la frecuencia estimada es una tercera parte de lo que lo hace la vacuna de célula entera.

En un estudio que analiza los casos declarados al VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System) se analizan las características de esta entidad. No se ha producido ningún caso de muerte, afecta a los niños en el primer año de vida, el tiempo transcurrido desde la vacunación hasta el inicio de síndrome oscila entre 1 minuto y 48 horas siendo más frecuente en las 3-4 primeras horas tras la vacunación. Todos los niños se recuperaron en un lapso de tiempo de 6 horas, presentaron cianosis la mitad de los casos y solo se repitió en un niño.

El tratamiento debe ser similar al del síncope, administrar oxígeno para combatir la posibilidad de una anoxia, si se producen convulsiones



no medicar pues serán de corta duración. Si la situación se prolonga ingresarlo en observación durante al menos 24 horas. No se ha constatado daño neurológico grave ni deterioro intelectual posterior

## Reacción alérgica sistémica grave a las vacunas

### ANAFILAXIA

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal caracterizada por síntomas y signos a nivel cardiovascular, cutáneo, respiratorio y/o gastrointestinal. Anafilaxia es un cuadro clínico de instauración aguda, brusca, con afectación multiorgánica que pone en peligro la vida del paciente. Está causada por liberación rápida y masiva de mediadores de la inflamación, a partir de basófilos y mastocitos y que afectan simultáneamente a varios órganos y sistemas. Con esta definición se agrupa a situaciones de riesgo e intensidad variable que obedecen a diferentes mecanismos patogénicos y que concitan una superación de los términos clásicos de reacción anafiláctica o reacción anafilactoide que eran cuadros similares desde el punto de vista clínico y cuya única diferencia era la mediación o no de la inmunoglobulina E (IgE).

El cuadro clínico de la anafilaxia es muy variado (tabla 1). Por lo general, el tiempo desde la introducción de la sustancia desencadenan-

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la anafilaxia**

<b>Periodo prodrómico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prurito palmo-plantar</li><li>- Prurito nasal</li><li>- Prurito pabellones auriculares</li><li>- Estornudos</li><li>- Parestesias</li><li>- Malestar general</li><li>- Intranquilidad</li></ul>
<b>Periodo de estado</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Piel: eritema, prurito, urticaria, angioedema</li><li>- Aparato respiratorio: sensación de opresión en garganta y tórax, disfagia, disfonía, ronquera, sibilancias, congestión nasal, prurito, rinorrea</li><li>- Cavidad oral: prurito en labios, lengua y paladar; edema labios y lengua</li><li>- Aparato digestivo: dolor abdominal, vómitos y diarrea</li><li>- Aparato cardiovascular: dolor torácico, arritmia, hipotensión, shock</li></ul>

te y las manifestaciones clínicas varía entre 5-10 y 120 minutos. Puede haber reacciones bifásicas con reaparición de los síntomas a las 8-12 horas después del cuadro inicial pudiendo prolongarse la sintomatología durante 48 horas. El cuadro es de pronóstico más sombrío si el niño es asmático.

Entre las causas más frecuentes de anafilaxia se encuentran las vacunas y sus componentes; los antígenos vacunales, el tiomersal, los conservantes (gelatina), los antibióticos y el látex.

Se admite que las vacunas capaces de producir anafilaxia son: sarampión, rubéola y parotiditis triple vírica (SRP), hepatitis B y toxoides tetánico y diftérico. También se ha descrito algún caso de reacción causal con vacuna frente a varicela.

Diferentes estudios demuestran que la anafilaxia vacunal es extremadamente rara, entre 1-3 casos por millón de dosis administradas. La frecuencia por cada diferente preparado vacunal no es fácil de establecer, debido a que pueden administrarse simultáneamente o de forma combinada, los datos disponibles son los registrados en la (tabla 2).

**Tabla 2. Riesgo de anafilaxia según las diferentes vacunas**

Vacuna*	Riesgo por millón de dosis (95% IC)
DT	21,2 (0,5-118,1)
DTPe	1,3 (0,03-7,1)
DTPa	0
DTP-Hib	3,4 (0,4-12,1)
Hepatitis B	1,1 (0,1-3,9)
<i>H. influenzae b</i>	1,3 (0,03-7,1)
Triple vírica (SRP)	3,5 (0,7-10,3)
Polio oral	1,9 (0,4-5,7)
Hepatitis A, Varicela, Td (tétanos, difteria adultos), gripe, no se registran casos	*El n° de dosis administradas para todas las vacunas de este estudio es diferente.

Fuente: Bohlke K Pediatrics 2003;112:815-820.

## DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIA

Todo el personal sanitario que administre vacunas debe saber distinguir una anafilaxia de otras reacciones postvacunales como desvanecimientos, ansiedad y crisis convulsivas (tabla 3).

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre desvanecimiento (reacción vagal) y anafilaxia**

	<b>Desvanecimiento Síncope</b>	<b>Anafilaxia</b>
<b>Comienzo</b>	Inmediato tras la inyección	Se retrasa entre 5-10 minutos después de la inyección
<b>Piel</b>	Pálida sudorosa fría y húmeda	Enrojecida, párpados hinchados, enrojecimiento facial; rash generalizado que hace relieve y pruriginoso
<b>Respiratorio</b>	Respiración normal o profunda	Ruidos respiratorios de obstrucción bronquial (sibilancias, estridor)
<b>Cardiovascular</b>	Bradycardia, hipotensión transitoria	Taquicardia, hipotensión arritmia, paro cardíaco
<b>Digestivo</b>	Nauseas y vómitos	Dolor cólico
<b>SNC</b>	Pérdida de conciencia transitoria. Buena respuesta a la posición de prono	Pérdida de conciencia. Escasa respuesta a la posición de prono

### **MEDIDAS PARA EVITAR LA ANAFILAXIA TRAS LA VACUNACIÓN**

- Asegurarse que el niño no presenta contraindicaciones para ser vacunado
- Preguntar por reacciones alérgicas previas
- Interrogar por episodios adversos con otras vacunaciones
- En caso de duda, consultar con el médico responsable
- Los vacunados deben permanecer en observación por un breve intervalo de tiempo (20-30 minutos) en el entorno del centro de vacunas, para diagnosticar posibles reacciones inmediatas.
- Para la atención de una reacción anafiláctica grave el Centro dispensador de vacunas y el personal responsable de vacunas debe estar preparado y provisto de lo siguiente:
  - Disponer de un Kit de urgencias (tabla 4)
  - Revisión periódica del Kit de urgencias
  - Evitar administrar vacunas sin otros sanitarios en el Centro de vacunación para disponer de ayuda en caso de necesidad de atención urgente

Las medidas de atención y tratamiento de una reacción anafiláctica, en un Centro dispensador de vacunas, vienen pormenorizadas en las tablas 5 y 6.

**Tabla 4. Kit de Urgencias en un Centro de Vacunaciones**

- Copia de los procedimientos/dosis empleados en la anafilaxia
- 2 ampollas de adrenalina al 1/1.000 con la fecha de caducidad visible
- 2 jeringas de 1 ml con agujas de 5/8" de calibre y de 1" ambas de calibre 25
- 2 viales de clorhidrato de Difenhidramina (dosis en tabla 5)
- Oxígeno
- Mascarillas y tubos endotraqueales
- Ambú
- Se debe controlar el contenido del kit cada dos meses. Si la adrenalina tiene una coloración parduzca se debe desechar.

**Tabla 5. Tratamiento Reacción anafiláctica en un Centro de Vacunaciones**

- Solicitar ayuda humana y llamar a una ambulancia
- Comenzar la metodología para despejar la vía aérea y la resucitación cardiaca
- Administrar adrenalina por vía intramuscular profunda en la extremidad contraria a la que se administró la vacuna. Es vital la rapidez en hacer administrar la adrenalina. La respuesta debe iniciarse en 1-2 minutos
- Para ajustar las dosis es muy importante conocer el peso de cada niño vacunado. Una dosis excesiva tiene habitualmente en niños sanos efectos adversos no graves
  - Adrenalina al 1/1.000 = 0,01 mgr por 0,01 ml
  - Dosificación= 0,01 ml/kg hasta un máximo de 0,5 ml
- Si se desconoce el peso del niño:
  - Niños 2-6 meses 0,07 ml
  - Niños 6-24 meses 0,10 ml
  - Niños de 2-4 años 0,20 ml
  - Niños de 5-10 años 0,30 ml
  - Adolescentes 0,30-0,50 ml
  - Adultos 0,50 ml
- Se puede repetir la dosis de adrenalina a los 5-15 minutos hasta un máximo de tres administraciones si la reacción es grave. Se debe usar lugares alternativos y distintos para las siguientes inyecciones. Y nunca en la extremidad en la que se inoculó la vacuna. La administración debe hacerse por un sanitario entrenado. No se debe administrar por vía intravenosa si no lo indica un médico.
- Si hay estridor laríngeo o distress respiratorio administrar oxígeno con flujo elevado y adoptar posición semincorporada
- Si hay hipotensión elevar las extremidades inferiores
- Control cada 5-10 minutos de constantes vitales
- Hospitalización en el menor tiempo posible siempre. Puede haber un "rebote" de la sintomatología a las 12-24 horas

**Tabla 6. Anexo a las recomendaciones para el tratamiento de la anafilaxia en un Centro de Vacunaciones**

- La administración de adrenalina por vía subcutánea se puede hacer en los casos en que la reacción anafiláctica es leve, al aparecer los primeros síntomas de la alergia. Suele bastar con una inyección. En los casos severos se debe usar la vía intramuscular para que la adrenalina difunda más rápidamente
- Si la vacuna ha sido administrada por vía subcutánea, se puede administrar una dosis adicional de adrenalina al 1/1.000 de 0,005 ml/kg (máximo 0,3 ml), con el objeto de ralentizar la absorción de la vacuna. Esta dosis se administra pocos instantes después de la primera dosis y habitualmente no se debe repetir. No se debe hacer si la vacuna ha sido administrada por vía intramuscular
- Para prevenir la reaparición de la sintomatología (rebote) se debe administrar Clorhidrato de difenhidramina como complemento a las dosis de adrenalina. Se debe hacer cuando no hay una buena respuesta a la adrenalina. Es importante hacerlo si no se garantiza un transporte del enfermo a un Hospital en un plazo breve de tiempo (más de 30-40 minutos). Este medicamento se puede usar por vía oral
- Dosis de Clorhidrato de difenhidramina:
  - < 2 años 0,25 ml (12,5 mg)
  - 2-4 años 0,50 ml (25 mg)
  - 5-11 años 1 ml (50 mg)
  - > 12 años 1-2 ml (50-100 mg)

Los medicamentos siguientes deben ser usados para el tratamiento de una reacción anafiláctica:

- **Adrenalina.** Es el medicamento de primera elección ante una reacción anafiláctica. Estimula el corazón y combate la vasoconstricción y el broncoespasmo, reduciendo el edema y la urticaria. Al ser un producto muy potente si se usa a dosis incorrectas o por vía inadecuada, puede causar arritmias, hipertensión severa, fallo cardiaco y necrosis tubular. Cuando es necesaria su administración intravenosa debe hacerlo un médico con precaución, a pequeños “bolus” y bajo monitorización del paciente.
- **Otros medicamentos usados en reacciones anafilácticas son:**
  - Fenergán a dosis de 0,5 mg/kg oral o 0,25 mg por vía intravenosa para inhibir la liberación de histamina
  - Adrenalina en forma nebulizada para combatir el edema laríngeo
  - Salbutamol 5 mg nebulizado para combatir el broncoespasmo

- Corticoides: Prednisona a dosis de 2 mg/kg oral o hidrocortisona a dosis de 4 mg/kg intravenoso

Es necesario tener hospitalizado al paciente, una vez estabilizado, 48 horas por la posibilidad de reacciones bifásicas tardías (tabla 7).

**Tabla 7: Dosis de fármacos secundarios utilizados habitualmente en el tratamiento de la anafilaxia**

Fármaco	Dosis
<b>Agentes bloqueantes-H<sub>1</sub></b> Difenhidramina Hidroxicina	- Oral, IM, IV: 1-2 mg/kg cada 4-6 horas (dosis única máxima 100 mgr) - Oral, IM: 0,5-1 mg/kg
<b>Agentes bloqueantes H<sub>2</sub></b> Cimetidina Ranitidina	- IV: 5 mg/kg lentamente durante 15 minutos cada 6-8 horas (cantidad máxima por dosis 300 mg) - IV: 1mg/kg lentamente durante 15 minutos cada 6-8 horas (cantidad máxima por dosis 50 mg)
<b>Corticoides</b> Hidrocortisona Metilprednisolona Prednisona	- IV: 100-200 mg cada 4-6 horas - IV: 1, 5-2 mg/kg cada 4-6 horas (cantidad máxima por dosis 60 mg) - Oral: 1, 5-2 mg/kg una dosis a la mañana (cantidad máxima por dosis 60 mg)
<b>β<sub>2</sub>-agonistas</b> Salbutamol	- Solución en nebulizador: 0,5% (5 mg/ml) 0,05-0,15 mg/kg por dosis en 2-3 ml solución isotónica de CLNa máximo 5 mg por dosis cada 20 minutos durante 1-2 horas o 0,5 mg/kg hora en nebulización continua (15 mg/h dosis máxima)
<b>Otros</b> Dopamina	- IV: 5-20 µg/kg por minuto. Mezclar 150 mg de dopamina con 250 ml de solución salina o dextrosa al 5% se tiene una solución que infundida a 1mg/kg por hora proporciona 10 µg/kg por minuto. La solución no debe tener bicarbonato porque puede inactivar la dopamina

Dosis de fármacos secundarios utilizados habitualmente en el tratamiento de la anafilaxia (modificado de American Academy of Pediatrics Inmunización pasiva En: Pickering LK ed. Red Book: 2003 Report of the Comité on Infectious Diseases. 26ª ed Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 55) edición en español.

## 17.b. Reanimación cardiopulmonar básica y avanzada en el paciente pediátrico

### Introducción

Entendemos por parada cardiorrespiratoria (PCR) la interrupción brusca e inesperada, pero potencialmente reversible, de la respiración y/o de la circulación cardiaca espontánea.

La causa más frecuente de parada cardiorrespiratoria en el niño es la hipoxemia severa y prolongada. Puede ser secundaria a distintos procesos:

- Accidentes: ahogamiento, tráfico, intoxicaciones..
- Sofocación causada por cuerpo extraño.
- Inhalación de humo.
- Muerte súbita del lactante.
- Infecciones del tracto respiratorio.

Los objetivos de la reanimación cardiopulmonar (RCP) son:

- Garantizar una oxigenación tisular suficiente.
- Prevenir el daño celular anóxico.

### Fases de la RCP

La RCP puede separarse en dos fases, cada una con importancia propia y dependiente en gran medida de los medios que se dispongan en cada momento y de la situación concreta. Estas fases son:

- Reanimación básica:
  - A. Mantenimiento de la vía Aérea.
  - B. Soporte Ventilatorio.
  - C. Soporte Circulatorio.
- Reanimación avanzada:

**A, B y C:** Optimización de la vía aérea, de la ventilación y de la circulación.

**D.** Drogas cardiovasculares. Vías

**E.** Monitorización continua de ECG.

**F.** Manejo de arritmias (Fibrilación).

## RCP Básica

El término RCP básica es el conjunto de maniobras que permiten identificar si un niño está en parada cardiorrespiratoria, y realizar una sustitución de las funciones respiratoria y circulatoria, sin ningún equipamiento específico, hasta que el niño pueda recibir un tratamiento más cualificado.

### A. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN Y APERTURA DE LA VÍA AÉREA

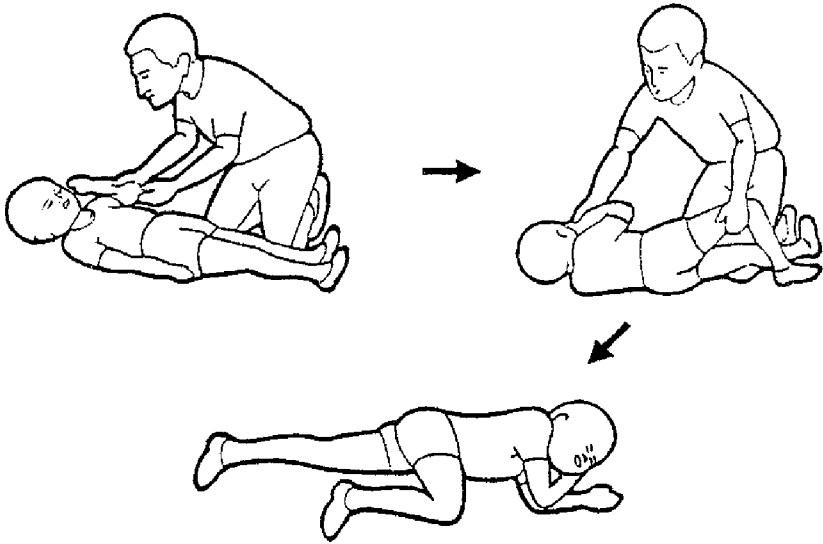
- Conseguir la seguridad del reanimador y del niño. Se debe movilizar al niño solamente si se encuentra en un lugar peligroso (para el accidentado y/o el reanimador) o si su situación o posición no son adecuadas en el caso de precisar RCP.
- Comprobar la inconsciencia.
- Petición de ayuda. Si el niño está inconsciente, no respira y estamos solos, realizar RCP al menos durante un minuto, antes de pedir ayuda.
- Colocar al paciente en posición horizontal sobre superficie dura.
- Apertura de la vía aérea y retirada de secreciones:
  - Maniobra frente-mentón
  - Traccionar de la mandíbula

### B. VENTILACIÓN (BREATHING)

El reanimador, mientras mantiene una adecuada apertura de la vía aérea, aproximará el oído y la mejilla a la boca del paciente para:

- Mirar si hay movimientos torácicos y/o abdominales
- Oír si hay ruidos respiratorios
- Sentir si el aire golpea la mejilla





1. Si el niño respira, se le colocará en posición de seguridad.
2. Si el niño no respira y hay evidencia o fuerte sospecha de obstrucción de la vía aérea por cuerpo extraño, se procederá a la desobstrucción de la misma.
3. Si el niño no respira y no se sospecha obstrucción por cuerpo extraño, se procederá a ventilar efectuando insuflaciones con la boca del reanimador.

En el lactante: ventilación boca-boca y nariz.

En el niño mayor: boca-boca y tapar con los dedos la nariz.

Se deben efectuar 5 insuflaciones iniciales de rescate.

### ***Técnica de ventilación:***

- Las insuflaciones deben ser lentas, manteniendo una adecuada apertura de la vía aérea y un buen sellado. El reanimador deberá coger aire antes de cada insuflación.
- Un volumen apropiado de aire es aquel que mueve el tórax.
- Evitar la distensión gástrica proporcionando el volumen adecuado mediante emboladas suaves, lentas y frecuentes. No apretar el estó-

mago para vaciar el aire salvo que sea necesario porque impida la ventilación. Si fuera necesario, hacerlo en decúbito lateral.

- Si no entra el aire, la vía aérea podría estar obstruida, siendo la causa más frecuente su inapropiada apertura. Es este caso reconsiderar nuevamente la apertura o el volumen de aire introducido, y en caso de persistir la obstrucción, plantearse la posibilidad de un cuerpo extraño.

### ***Frecuencia:***

- Recién nacido: 30 veces / minuto
- Lactante y niño <1 año: 20 veces / minuto
- Niño 1-8 años: 15 veces / minuto
- Niño >8 años y adultos: 12 veces / minuto.

## **C. CIRCULACIÓN. MASAJE CARDIACO EXTERNO**

Tras la apertura de la vía aérea y la administración de 5 respiraciones de rescate se debe determinar la necesidad de realizar compresiones torácicas.

Determinar la ausencia o no del latido cardiaco, mediante la palpación del pulso central:

- Lactante: arteria braquial y femoral.
- Niño mayor: carótida.

Iniciar el masaje cardíaco: cuando la frecuencia sea menor a 60 ppm en el recién nacido y en el lactante menor de un año, y en ausencia de pulso en el niño mayor.

### ***Masaje cardíaco***

#### **1. Lactante:**

- La compresión torácica se realizará colocando los dedos medio y anular en el esternón, un dedo por debajo de la línea imaginaria intermamilar.
- Frecuencia: 120 ppm. Relación masaje/ventilación 5/1.

2. Niños pequeños (entre 1 y 8 años):

- Se localiza la zona de masaje colocando el talón de la mano en la mitad inferior del esternón asegurando de no comprimir el apéndice xifoides. Para localizar exactamente la zona de masaje se realiza un barrido por la arcada costal localizando el extremo distal del esternón y se coloca el talón de la mano dos dedos por encima.
- Frecuencia: 100 ppm. Relación masaje/ventilación 5/1

3. Niños mayores (mayor de 8 años):

- El área de localización del masaje es igual que en el niño, pero pudiendo ser necesario utilizar las dos manos para realizar el masaje cardíaco con una profundidad adecuada y asegurando que la presión no se aplique directamente sobre las costillas.
- Frecuencia: 80-100 ppm. Relación masaje/ventilación 15/2 si hay un solo reanimador, siendo en los demás casos de 5/1, igual que en el resto de la edad pediátrica.

***El masaje cardíaco:***

- Siempre acompañado de respiración artificial.
- El masaje debe permitir el retorno pasivo de la pared torácica.
- No debe retirarse la mano de su posición después de cada compresión.
- Hay que comprobar la eficacia del masaje palpando el pulso.
- Si existe ausencia de pulso: compresiones torácicas coordinadas con respiraciones.
- Ciclos: 1 respiración por cada 5 compresiones.
- El paciente debe ser reconsiderado cada uno-dos minutos y después de 10 ciclos de compresión-ventilación.

	Recién nacido	Lactantes y < 1 año	Niños 1-8 años	Niños > 8 años y adultos
Compresiones masaje cardiaco	pulgares	dedos anular y medio	torso de una mano	torso masaje dos manos
Profundidad de compresiones	-1,5 cm	1,5-2,5 cm	2,5-3,5 cm	3,5-5 cm
Compresiones por minuto	120	120	100	80-100
Ventilaciones por minuto	30-40	20-25	15-20	12
Sincronización (1 persona)	3/1	5/1	5/1	15/2
Compres/vent. (2 personas)	(1 persona)	(1 persona)	(1-2 personas)	5/1

## Manejo de la obstrucción de la vía aérea

La obstrucción de la vía aérea por un cuerpo extraño se debe sospechar en niños que, estando previamente bien, presentan dificultad respiratoria aguda acompañada de tos y de estridor. También puede ser debida a infecciones de la vía aérea como epiglotitis y crup.

Sólo se debe intentar aclarar la vía aérea mediante maniobras de desobstrucción cuando:

1. Se trata de un paciente en el que se ha presenciado la aspiración del cuerpo extraño o hay razones poderosas para sospecharlo.
2. El paciente se mantiene inconsciente y en apnea, y su vía respiratoria persiste obstruida pese a las maniobras habituales para abrirla explicadas anteriormente.

El intento de desobstruir la vía aérea sólo debe hacerse si la tos o los movimientos respiratorios son inefectivos, o la dificultad respiratoria es progresiva o el niño pierde la conciencia; en el caso de que el niño respire espontáneamente se le debe estimular para que tosa o lllore.

### RCP AVANZADA

Una adecuada RCP básica es un prerrequisito importante para que la RCP avanzada tenga éxito.

Reanimación cardiopulmonar avanzada (RCPA): es el conjunto de técnicas y maniobras dirigidas a proporcionar el tratamiento definitivo de la parada cardiorrespiratoria, optimizando la sustitución de las funciones respiratoria y circulatoria, incluyendo el manejo de la vía aérea, la ventilación, la consecución de un acceso vascular, la administración de fármacos, el diagnóstico y tratamiento de las arritmias y la estabilización y la recuperación de las lesiones secundarias a la hipoxia e isquemia.

## A. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN Y APERTURA DE VIA AÉREA

Aspiración de las secreciones oro y nasofaríngeas.

Vías aéreas orofaríngeas: tubo de Guedel o cánula de Mayo.

Tamaño desde el labio superior hasta el ángulo mandibular.

Mantienen la lengua separada de la faringe posterior.

No hay que usar cuando el paciente esta consciente, porque produce náuseas.

## B. VENTILACIÓN

### 1. Oxígeno

- Boca-boca o boca nariz aporta 16-17% de  $\text{FiO}_2$ .
- Administrar en toda PCR.

### 2. Ambú y mascarilla

- a. Características del ambú:
  - Bolsa autoinflable.
  - Reservorio que permita aportar  $\text{O}_2$  al 100%.
- b. Mascarilla:
  - Debe abarcar nariz y boca del paciente.
  - Mejor transparente.
  - Redonda en el RN y lactante pequeño y triangular en adelante.
  - Tamaño que permita un sellado adecuado.

## c. Manejo:

- Un reanimador: establecer el sellado con la mano que a su vez mantiene la vía aérea abierta, y con la otra mano presionar la bolsa del ambú.
- Dos reanimadores: uno sella la mascarilla y mantiene la vía aérea abierta y el otro presiona la bolsa del ambú.

**3. Intubación endotraqueal:**

- El tubo adecuado se debe elegir en función del tamaño más que de la edad. Se debe usar tubo con manguito en los mayores de 8 años.

- Fórmula en mayores de dos años: 
$$\text{n}^\circ \text{ tubo} = \frac{\text{Edad años}}{4} + 4$$

## a. Material

- Tubo endotraqueal: el elegido, uno mayor y otro menor.
- Laringoscopio con pala adecuada: Plana: RN y lactante.  
Curva: mayores de un año.
- Sonda de aspiración adecuada conectada al aspirador.
- Lubrificador (Silkospray)
- Fiador (no imprescindible), colocarlo 1-2 cm proximal al extremo distal del tubo y doblar el extremo proximal del mismo.

	Tamaño	Longitud	
	diámetro (mm)	oral(*)	nasal(**)
hasta 1 semana	3	10	13
1 semana-2 meses	3,5	10	13,6
2 meses-12 meses	4	11,5	13,8
1 año	4,5	13	14,8
2 años	5	13,5	16
3 años	5-5,5	14	16,6
4 años	5,5	14	16,6
5 años	5,5-6	14,5	17
6 años	6	14,5	17
7-8 años	6,5-6 B	15,5	18
9 años	6 B	16,5	18,4
10-12 años	7 B	17	19
12-14 años	7,5 B	17	19

B: balón hinchable (\*) cm desde la comisura labial (\*\*) cm desde el reborde del ala de la nariz.

b. Secuencia:

- Colocar al paciente supino y con el cuello ligeramente hiperextendido
- Ventilación con boca-boca o con ambú-mascarilla con O<sub>2</sub> al 100%.
- Introducir el laringoscopio con la mano izquierda por el lado derecho del paciente y rechazar la lengua hacia la izquierda, introduciendo la pala hasta la vallécula. Traccionar el laringoscopio un ángulo de 30° con respecto al cuerpo del paciente en dirección caudal. Una vez que se visualiza la glotis introducir el tubo. No intentarlo si no se visualiza claramente la glotis.
- El intento de intubación no debe durar más de 30 segundos. Si una vez pasado este tiempo no se consigue, reiniciar la ventilación e intentarlo de nuevo después de oxigenar al paciente.
- Verificar la adecuada colocación del tubo en tráquea.
- Descartar la intubación selectiva del bronquio derecho.

c. Indicaciones de intubación:

- Incapacidad del reanimador para ventilar al paciente.
- Parada cardiocirculatoria o apnea.
- Incapacidad del paciente para proteger su vía aérea.
- Necesidad de ventilación asistida prolongada.

d. Ventajas de la intubación:

- Garantiza una ventilación y un aporte de oxígeno adecuados.
- Previene la distensión gástrica y la aspiración pulmonar.
- Facilita la aspiración de secreciones de la vía aérea.
- Permite administrar algunos fármacos empleados en la RCP mientras se consigue una vía venosa.
- Facilita la sincronización entre la ventilación y el masaje.

#### **4. Mascarilla laríngea**

Constituye una alternativa a la intubación endotraqueal en casos de dificultad de intubación:

1. Consecuencia de traumatismos cervicales o faciales.
2. Quemaduras en la cara.

3. Anomalías anatómicas.

4. El reanimador tiene poca experiencia.

**a. Ventajas:**

- No precisa gran experiencia (fácil entrenamiento)
- No precisa laringoscopia
- No precisa relajación muscular
- Mejor tolerancia que el tubo endotraqueal
- Respeta tráquea y cuerdas vocales

**b. Inconvenientes:**

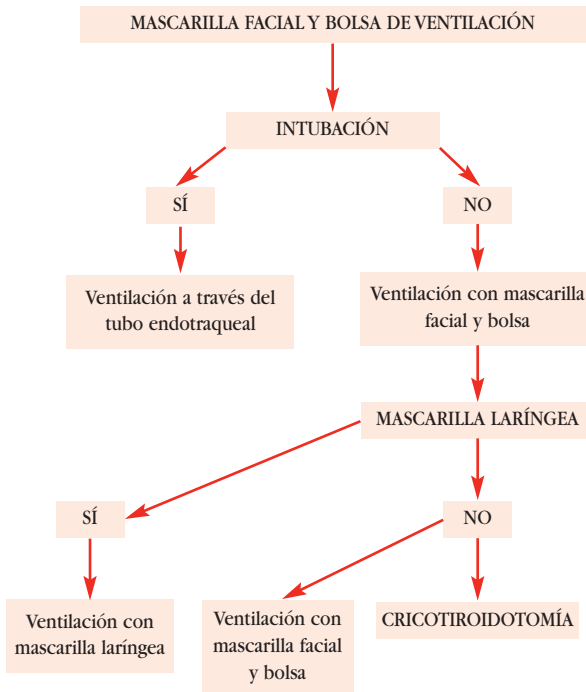
- No hay un sellado perfecto de la laringe
- Poca utilidad en pacientes con baja distensibilidad toracopulmonar
- Mayor número de malas colocaciones en neonatos.

**c. Tamaño de mascarilla laríngea**

Peso (Kg)	Tamaño	Volumen máximo de hinchado
< 5	1	4
5 - 10	1,5	7
10 - 20	2	10
20 - 30	2,5	15
30 - 70	3	20
> 70	4	30



## Algoritmo de la vía aérea en la RCP avanzada



### C. CIRCULACIÓN

#### 1. Monitorización:

Clínica: observar el movimiento del tórax con cada insuflación, y comprobar que el pulso es palpable.

Electrocardiográfica: determinar la existencia de cualquier tipo de arritmias o asistolia.

#### 2. Vías de acceso:

- **Intravenosa periférica:** de elección, supradiaphragmática (flexura del codo, dorso de la mano). No se interfiere con las maniobras de reanimación; es una técnica sencilla y sin riesgos. El acceso con cánulas cortas y gruesas permite una buena perfusión de líquidos y drogas.

Después de la infusión de medicación, lavar la vía con 1-2 cc de suero salino fisiológico (SSF)

- En RN canulación de la vena umbilical.
- En lactante y niño mayor los brazos.

Son útiles también las vías de extremidades inferiores salvo contraindicación.

- Inconvenientes: dificultad de canalización en lactantes pequeños en situación de shock, riesgo de extravasación, lentitud de acción de los fármacos por el enlentecimiento de la circulación.
- Se recomienda no perder más de 90 segundos o tres intentos de canulación, en este acceso.

#### • Endotraqueal

- Indicada cuando no existe acceso venoso.
- Apta para administrar Lidocaína, Adrenalina, Naloxona y Atropina (LANA)

No apta para administrar bicarbonato sódico ni líquidos.

- La dosis de Adrenalina cuando se emplea esta vía es *10 veces la dosis iv*, excepto en el recién nacido.
- Se carga la dosis estimada de fármaco a la que se añade una cantidad de suero salino (SSF) proporcional al peso del paciente (aproximadamente 0,5 cc/Kg); se mezclan la adrenalina y el SSF en una jeringa cuya capacidad debe ser muy superior al volumen de dicha mezcla, con el fin de que al colocarla verticalmente ambas sustancias se depositen en la parte inferior, mientras que en la superior queda una gran cámara de aire.
- Se introduce la jeringa en el tubo endotraqueal empujando energicamente el émbolo seguido de cinco hiperinsuflaciones del ambú. Se puede usar sonda naso-gástrica insertada hasta el final del tubo endotraqueal.

#### • Intraósea

Vía de infusión alternativa cuando no se consigue la vía venosa periférica en 90 segundos. Permite una rapidez de acción similar a la de las vías venosas periféricas para la administración de cualquier tipo

de drogas y líquidos, aunque se debe considerar que es un acceso temporal.

- **Central:** preferentemente la vena femoral, por ser la que menos riesgos e interferencias presenta durante la RCP. Con alto índice de éxitos incluso en manos inexpertas.

Permite una expansión rápida si se precisa, acción más rápida de las drogas administradas que las vías periféricas y mayor seguridad en el mantenimiento de la vía.

- **Intracardiaca:**

Evitarla, porque presenta graves complicaciones.

### 3. Líquidos

La parada cardíaca secundaria al shock hipovolémico es más frecuente en los niños que en los adultos, siendo las indicaciones de la expansión de volumen las siguientes:

- Actividad eléctrica sin pulso.
- Sospecha de que la PCR esté producida o acompañada de hipovolemia (politraumatizado, hemorragia, deshidratación, cetoacidosis).

El tipo de líquidos a utilizar puede ser: *crystaloides*, tales como el suero salino fisiológico (SSF) y el Ringer lactato, que son económicos y fáciles de manejar, pero sólo expanden transitoriamente ya que solo 1/4 del volumen perfundido permanece más allá de unos minutos. No utilizar soluciones glucosadas, que expanden poco, producen hiperglucemia y empeoran las lesiones isquémicas cerebrales. Las soluciones *coloides*, como albúmina al 5%, plasma fresco congelado, dextranos y gelatinas, permanecen mucho más tiempo en el espacio vascular, utilizándose cuando fracasan dos bolos consecutivos de crystaloides.

## D. DROGAS. MEDICACIÓN BÁSICA EN LA RCP AVANZADA

### 1. Adrenalina

- Droga de elección en la RCP.
- Acciones: efecto inotrópico y cronotrópico (beta) y efecto vasoconstrictor (alfa).

- Indicaciones: asistolia, bradicardia severa, actividad eléctrica sin pulso y fibrilación ventricular con mala respuesta a la desfibrilación eléctrica.
- Dosis inicial: 0,01 mg/kg. Dosis adicionales (diez veces superior) 0,1 mgr/kg cada 3-5 minutos. Dosis única máxima 5 mg.
- Presentación 1 amp = 1cc = 1mg (1:1.000).
- *Preparación:*
  - Diluir 1 amp con 9 cc de agua destilada o suero salino fisiológico (SSF). En 10 cc de esta solución (1:10.000) hay 1 mg de adrenalina.
  - Dosis inicial: 0,1 cc/kg (1:10.000).
  - Para las dosis adicionales no se precisa dilución: 0,1 cc/kg (1:1.000).
  - En neonatos la dosis es de 0,01-0,03 mg/Kg de peso vía endotraqueal (et) o intravenosa (iv). Se ha de utilizar siempre diluida 1:10.000.
  - Precauciones. No mezclar nunca con bicarbonato sódico. Su acción disminuye cuando existe acidosis. Lavar la vía con SSF después de su administración.
  - Vías de administración: intravenosa (iv), intraósea (io), endotraqueal (et). Cuando se use la vía endotraqueal todas las dosis serán de 0,1 mg/kg, salvo en neonatos, en los que la dosis máxima, independientemente de la vía de administración, es 0,03 mg/kg.
  - Ningún otro fármaco ha demostrado ser superior a la adrenalina en la RCP.

## 2. *Atropina*

- Acción parasimpaticolítica: aumenta la conducción aurículo-ventricular y acelera el marcapasos sinusal.
- Indicaciones: bradicardia sintomática, prevención y tratamiento de la bradicardia por estimulación vagal durante la intubación.
- Hay que tener en cuenta que en los niños la hipoxia es la causa más importante de bradicardia, por lo que antes de administrar fármacos

deberá conseguirse una adecuada ventilación y oxigenación. Si tras esto persiste la bradicardia se ha de administrar adrenalina, ya que tiene un efecto inotrópico y cronotrópico, y si ésta fracasa se planteará la administración de atropina.

- Dosis: 0,02 mg/kg cada 3-5 minutos. Dosis mínima única 0,1 mg. Dosis máxima única 0,5 mg en niños y 1 mg en adolescentes.
- Presentación: 1 amp = 1cc = 1mg.
- Preparación: diluir 1 amp + 9 cc de agua destilada o SSF. Esta solución aporta 1 cc = 0,1 mg.

*De esta solución la dosis es ahora 0,2 cc/kg*

- Dosis total máxima 1 mg en niño y 2 mg en adolescente.
- Vías de administración: iv, io, et.

### **3. Bicarbonato sódico**

- Acción: alcalinizante.
- Indicaciones: PCR prolongada mayor de 10 minutos, pH menor de 7,10 o hiperpotasemia.
- Dosis inicial: 1 mEq/kg de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  1 molar. Adicionales: 0,5-1 mEq/kg cada 10 minutos.
- Presentación: bicarbonato sódico 1 molar: 1cc = 1mEq.
- Preparación: 1cc/kg. En lactantes diluir a la mitad con agua destilada o SSF siendo la dosis esta solución de 2 cc/kg.
- Precauciones: Administrar lentamente, lavar la vía después de su administración ya que inactiva las catecolaminas y precipita con el calcio. Efectos secundarios: hipernatremia, hiperosmolaridad, hipocalcemia y alcalosis.
- Una adecuada ventilación pulmonar y la restauración de la perfusión periférica son los mejores tratamientos de la acidosis durante la RCP.
- Vías de administración: iv, io. No endotraqueal.

### **4. Lidocaína**

- Acción: agente antiarrítmico tipo Ib.

- Indicaciones: arritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular sin respuesta eléctrica).
- Dosis inicial: 1 mg/kg. Adicionales de 0,5-1 mg/kg cada 5 minutos. Dosis máxima total: 3 dosis. Mantenimiento: en perfusión continua 20-50 mcg/kg/min.
- Presentación: Lidocaína al 2%, vial de 10 cc. Contenido 1cc = 20 mg.
- Preparación: Añadir 120 mg de Lidocaína (5 cc) a SG 5% (95 cc). Se obtiene una solución de 100 cc en la que cada 1-2,5 cc/Kg/h aportan 20-50 mcg/Kg/min.
- Vías de administración: iv, io, et.

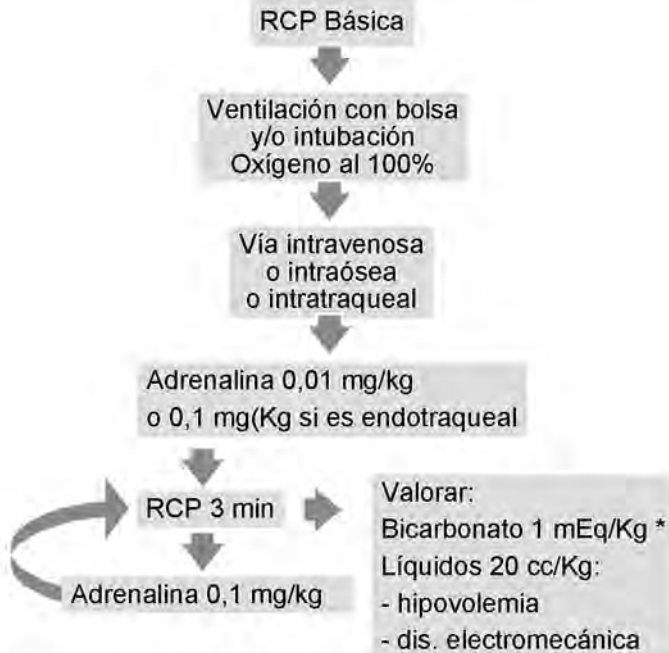
### 5. Cloruro cálcico o gluconato cálcico

- Indicaciones: hipoCa, hiperK, hiperMg o intoxicación por antagonistas del calcio.
- Cloruro cálcico:
  - Dosis: 20-25 mg/kg de la sal cloruro cálcico. Se puede repetir a los 10 minutos.
  - Preparación: 0,2-0,25 cc/kg.
  - Presentación: ClCa al 10%, vial de 10cc. Contenido 1 cc = 100 mg.
- Gluconato cálcico:
  - Dosis: 0,5-0,1 mEq/Kg (1-2 cc/Kg)
  - Presentación Gluconato cálcico al 10%, vial de 10 cc. Contenido 1 cc = 0,45 mEq.
  - Vías de administración: iv, io, lentamente. No endotraqueal.

### 6. Glucosa

- Indicaciones: Hipoglucemia. Dosis: 0,5-1 g/kg.
- Presentación: Dextrosa al 50%. 1cc = 0,5 g. Vías de administración: iv, io.
- Preparación: Dextrosa al 50% diluída a la mitad con SSF. De esta solución dar 2-4 cc/kg.

**ASISTOLIA  
BRADICARDIA SEVERA  
DISOCIACIÓN ELECTROMEQUÍCA  
BLOQUEO A-V COMPLETO**



En dis. electromecánica descartar:  
-hipovolemia -intoxicaciones  
-neumotórax -hipotermia  
-taponam. card. -altr. electrolíticas

En la Bradicardia:  
-valorar la atropina 0,02mg/Kg

En el Bloqueo AV completo:  
-considerar el marcapasos

(\*) Administrar bicarbonato si PCR >10 minutos o pH venoso < 7,10.  
Dosis siguientes cada 10 minutos

## 7. *Naloxona*

- Acción: antagonista puro de la morfina. Revierte todos los efectos de sobredosificación de opiáceos de forma instantánea, pero durante corto tiempo.
- Dosis: 0.01 mg/kg iv e ir aumentando si no responde 0,02-0,04-0,08-0,1 mg/kg
- Presentación: 1 cc = 0,4 mg = 400 mcg

## 8. *Fluidoterapia*

- Las indicaciones de expansión con volumen durante la RCP son: actividad eléctrica sin pulso y sospecha de que la PCR está producida o acompañada de hipovolemia.
- Se debe administrar bolos de líquidos de 20 cc/kg de una solución cristaloides como SSF o Ringer-lactato, o solución coloides como Albúmina humana al 5%.

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Inmunización pasiva En: Pickering LK ed. Red Book: 2003. Report of the Comité on Infectious Diseases. 26ª ed Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics ; 2003: 55) edición en español.
- Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, Destefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112: 815-20.
- Carrillo A, López-Herce J, Moral R, Sancho L, Vigil D. Evaluación de los cursos de reanimación cardiopulmonar básica y avanzada en pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 125-34.
- Comité Asesor de Vacunas. Urgencias relacionadas con la vacunación en CAV. Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en pediatría 2ª ed. Madrid 2001.
- Du Vernoy TS, Braun MM. VAERS Working Group Hypotonic-hypoosmotic episodes reported to the Vaccine Adverse Reporting System (VAERS). 1996-1998 *Pediatrics* 2000;106 e52.



- Ellis AK, Day JH. Anaphylaxis: diagnosis and treatment *Allergy Asthma* 200; 23: 5-11.
- Ibáñez Sandín MD, Muñoz Martínez MC, Laso Borrego MT. Actitud ante el niño con urticaria-angioedema y anafilaxia *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos AEP. Tomo 3 Inmunología Clínica y Alergología* 2003; 3: 33.
- Jiménez R, Corretger JM. Efectos Adversos de las Vacunas en: *Vacunaciones Preventivas principios y aplicaciones. 2ª edición Ed Masson. Barcelona 2003.*
- López-Herce J. Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Peditátrica y Neonatal. *Manual de reanimación cardiopulmonar avanzada pediátrica y neonatal. 4ª ed. Publimed Madrid 2004.*
- Pool V, Braun M, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger W, Jacobson RM, Gargiullo PM y VAERS Team. Prevalencia en los EE.UU. de los anticuerpos IgE antigelatina en personas con anafilaxia después de la vacuna frente al sarampión-parotiditis-rubéola. *Pediatrics (ed. esp)* 2002; 54: 275.
- Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111: 1601-08.
- Thiboden JL. Office management of childhood vaccine related anaphylaxis. *Can Fam Phys* 1993; 40: 1602-10.
- Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope after immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151: 255-9.



## Capítulo 13

### VACUNACIÓN EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

JOSÉ RAMÓN DE JUANES PARDO Y M<sup>a</sup> PILAR ARRAZOLA MARTÍNEZ

#### Introducción

El efecto positivo de la vacunación sistemática en la edad infantil ha sido ciertamente llamativo. Los registros de enfermedades vacunables de declaración obligatoria en Estados Unidos han mostrado reducciones espectaculares en su incidencia (tabla 1). Mediante el uso de la vacunación se ha conseguido la erradicación de la viruela, la eliminación de enfermedades como poliomielitis y difteria en amplias zonas geográficas, y la reducción en el número de casos de enfermedades como el tétanos, el sarampión o la rubéola congénita.

Existen vacunas seguras y efectivas, infrautilizadas en los adolescentes y adultos, que podrían reducir la incidencia, morbilidad, mortalidad y gastos sanitarios asociados a estas enfermedades. No siempre se aprovechan adecuadamente los contactos de los pacientes con el sistema sanitario para administrarles las vacunas que puedan estar indicadas en cada caso.

Conviene preguntarse si los adolescentes y numerosos adultos son conscientes del riesgo que supone no estar debidamente inmunizados frente a enfermedades inmunoprevenibles. En primer lugar por su propia seguridad y, además, en el caso de las mujeres por entrar en un período

**Tabla 1. Impacto de las vacunas en el siglo XX en Estados Unidos**

ENFERMEDAD	Morbilidad anual Siglo XX	2002	% DE CAMBIO
Rubéola congénita	823	1	> 99,9
Difteria	175.885	1	> 99,9
Enf. Invasiva Hib	20.000*	187	99,1
Sarampión	503.282	44	> 99,9
Parotiditis	152.209	270	99,8
Tos ferina	142.271	9.771	93,3
Polio paralítica	16.316	0	100
Rubéola	47.745	18	> 99,9
Tétanos	1.314	25	98,1

Fuente: CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 2004.

\* número estimado

fértil con posibilidad de riesgo para su descendencia, en caso de padecer algunas de estas patologías durante el embarazo.

Diversas razones pueden explicar el limitado uso de las vacunas entre los adolescentes y adultos:

- Existencia de dudas sobre la eficacia y seguridad de algunas de las vacunas usadas en períodos posteriores a la infancia.
- La vacunación de adolescentes y adultos es selectiva, no existiendo calendarios universales de vacunación en este colectivo.
- La falta de obligatoriedad para proceder a la vacunación de adolescentes y adultos.

Por esto, la situación de la vacunación de adolescentes y adultos debe ser revisada y potenciar las siguientes recomendaciones:

- Garantizar una capacidad adecuada del sistema sanitario para administrar vacunas a los adolescentes y adultos, estableciendo áreas y horarios adecuados a sus necesidades.
- Establecer un programa de vacunación para adolescentes y adultos.
- Informar adecuadamente sobre los beneficios y riesgos derivados de la utilización de las vacunas.
- Conocer la situación vacunal de cada adolescente y adulto, así como las pérdidas o abandonos de pautas vacunales.
- Respetar de forma estricta las contraindicaciones de algunas vacunas.
- Fomentar investigación sobre enfermedades inmunoprevenibles y vacunación (eficacia, seguridad, efectividad clínica y estudios coste-beneficio y coste-efectividad) en adolescentes y adultos.

Aunque durante mucho tiempo se han asociado las enfermedades transmisibles al ámbito pediátrico, nadie duda hoy día de la necesidad de considerar la vacunación como “*una actividad continuada*”, ya que estas enfermedades también son una importante causa de morbimortalidad en la adolescencia y en la edad adulta y, así, muchas de estas infecciones son padecidas por adolescentes, habiéndose registrado p.ej. epidemias de sarampión, parotiditis y rubéola entre jóvenes universitarios.

Los motivos por los que se deben mantener debidamente inmunizados al adolescente y al adulto son diversos, entre ellos:

- No haber sido vacunado en la infancia, por cualquier circunstancia.
- Necesidad de dosis periódicas de recuerdo para mantener una protección adecuada
- Disponibilidad de vacunas especialmente indicadas en los adolescentes y adultos.
- Disponibilidad reciente de nuevas vacunas.

El encuentro entre el paciente y el médico, en consultas de Atención Primaria y Atención Especializada, constituye una *oportunidad única* para conseguir amplias coberturas vacunales de la población adolescente y adulta. Es preciso modificar la idea de que la vacunación pertenece únicamente al sector infantil e inculcar a los sanitarios su uso en los adolescentes y adultos cuando éstas estén indicadas.

## Vacunas disponibles para el adolescente y adulto

### **TÉTANOS-DIFTERIA (TD) / TÉTANOS-DIFTERIA-TOS FERINA (TDPA)**

Se administrarán tres dosis (dTpa) si se pretende realizar una serie primaria de vacunación; las dos primeras dosis separadas por 4 semanas y una tercera dosis entre 6 y 12 meses después de la segunda. Se administrará una dosis de refuerzo cada 10 años a partir de los 25 años de edad.

Para la dosis recuerdo se dispone de una segunda opción: la vacuna dTpa, que a los toxoides tetánico y diftérico añade el componente pertúsico acelular.

### **GRIPE**

Todos los adolescentes y adultos con factores de riesgo y, en cualquier caso, a partir de los 50 años deben recibir una dosis anual, pudiéndose utilizar cualquier vacuna disponible en el mercado, compuestas por subunidades, virosómicas o adyuvantadas (estas últimas están autorizadas únicamente para personas mayores de 65 años).

### **HEPATITIS A**

Todas las vacunas disponibles en nuestro medio (de virus inactivados) son eficaces y seguras. En adolescentes y adultos nacidos con posterioridad a 1960 se recomiendan dos dosis con un intervalo de 6-18 meses cuando exista riesgo de exposición al virus de hepatitis A.

### **HEPATITIS B**

Las vacunas actuales están elaboradas con técnicas de ingeniería genética.

Todo adolescente y adulto debe estar inmunizado frente a la hepatitis B. Las personas no vacunadas con anterioridad deberán recibir una serie de tres dosis: las dos primeras con un intervalo de 1 mes y la tercera 6 meses después de la primera dosis (0, 1 y 6 meses). Para situaciones especiales están autorizadas pautas rápidas de inmunización que a

las tres dosis iniciales (0, 1, 2 meses/0, 7, 21 días) añaden una cuarta a los 12 meses.

Existe además una vacuna combinada frente a los virus de hepatitis A y B, recomendada en adolescentes y adultos susceptibles a ambos virus. La primovacunación consta de 3 dosis, generalmente administradas según pauta 0, 1 y 6 meses, aunque también está autorizada una pauta rápida que a las 3 dosis iniciales (0, 7, 21 días) añade una cuarta a los 12 meses.

### **MENINGOCOCO (POLISACARÍDICA)**

Disponemos de vacunas de polisacáridos de *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A y C y, como medicación extranjera, existe una vacuna tetravalente de polisacáridos de *Neisseria meningitidis* de los serogrupos ACYW135.

Cuando esté indicada la vacuna se administrará una dosis.

### **NEUMOCOCO (POLISACARÍDICA)**

Se dispone de una vacuna polisacáridica 23 valente frente al neumococo, que se recomienda en adolescentes y adultos con factores de riesgo o en edades superiores a los 65 años.

La inmunización primaria consta de una dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo cinco años después de la primovacunación, especialmente en personas con asplenia funcional o anatómica, inmunocompromiso, insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico.

### **SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS (SRP)**

Aunque existen diversas presentaciones que incluyen virus atenuados de rubéola, sarampión y/o parotiditis, la más utilizada actualmente en España es la triple vírica, que incluye los tres virus (SRP). En personas nacidas después de 1980, es suficiente una dosis del componente antiparotiditis y rubéola para conferir inmunidad frente a estas enfermedades. Frente al sarampión se deben administrar dos dosis (0, 1 mes), salvo documentación de haber sido vacunado o de presentar

inmunidad natural; la segunda dosis de SRP debe administrarse especialmente en personas nacidas después de 1980 que trabajen en centros escolares o sanitarios sin evidencia de protección (preferentemente antes de comenzar a trabajar) y mujeres en edad fértil sin evidencia de inmunización o con serología positiva.

Está contraindicada la administración de la vacuna en mujeres gestantes. Además, debe evitarse el embarazo en las 4 semanas siguientes a la administración de cualquiera de estas vacunas (monovalentes, triple vírica).

## **VARICELA**

Es una vacuna de virus atenuados.

En los adolescentes y adultos susceptibles (que no puedan demostrar evidencia clínica o serológica de haber padecido la enfermedad o haber sido vacunados previamente) se recomiendan dos dosis de vacuna con un intervalo de 4-8 semanas.

Está contraindicada la administración de la vacuna en mujeres gestantes. Además, deberá evitarse el embarazo durante tres meses después de la vacunación.

## **Criterios de vacunación**

A diferencia de la vacunación del niño, la vacunación del adolescente y del adulto tiene un carácter individualizado. Debe basarse en la recogida y valoración de un conjunto de información que permita la prescripción médica personalizada adaptada a cada caso y que debe incluir datos sobre la edad, sexo, ocupación, condiciones médicas, tratamientos, situación ambiental, estilo de vida o viajes a realizar.

Las recomendaciones de la *American Academy of Family Physicians (AAFP)*, *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, *National Vaccine Advisory Adult Immunization Committee (NVAC)*, o los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* en Estados Unidos, y diversas sociedades científicas españolas o el *Grupo de Investigación en Vacunas de la Comunidad de Madrid (GIV)* aconsejan considerar las siguientes variables en las siguientes estrategias de vacunación de adolescentes y adultos.

## EDAD

La edad es de fundamental importancia para realizar una primera valoración de las necesidades particulares de inmunización. Siguiendo las recomendaciones de los CDC para los años 2004-2005, consideramos cuatro grupos etarios: 11-19 años (adolescentes), 19-39 años, 40-64 años y  $\geq 65$  años.

El conocimiento de la edad del paciente permite aproximar los antecedentes de vacunaciones recibidas, en función de las fechas de introducción de las diferentes vacunas en España. En 1964 se inició la inmunización sistemática frente a tétanos, difteria, tos ferina y poliomielitis, por lo que las personas nacidas con posterioridad han recibido, en la mayoría de los casos, las dosis necesarias de vacuna frente a estas enfermedades. Aunque a finales de los años 70 y parte de los 80 se desarrollaron en las escuelas campañas de vacunación antirubeólica en las niñas de 11 años, durante los años 80 se incorporó la vacuna triple vírica (TV, SRP) en niños de ambos sexos, a los 15 meses de edad, en la mayor parte de España.

Como regla general y por todos estos motivos, en los adolescentes y adultos menores de 30-35 años, debe considerarse la conveniencia de administrar dosis de recuerdo con la vacuna dTpa (tétanos, difteria y pertusis acelular).

En los adultos jóvenes, especialmente en las mujeres en edad fértil (no embarazadas), debe recomendarse la vacunación triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) como parte de las estrategias de prevención de la rubéola congénita y de eliminación del sarampión.

En las personas de 35-64 años de edad, debe iniciarse o continuarse la vacunación antitetánica-antidiftérica con vacuna dTpa. Así mismo, las mujeres en edad fértil de este grupo (no embarazadas) deben ser vacunadas contra la rubéola (vacuna monovalente o triple vírica), si no existe evidencia de inmunidad serológica o antecedente de vacunación previa.

En los mayores de 50 años se recomienda la vacunación antigripal, independientemente de la presencia o no de factores de riesgo.

La vacunación antineumocócica está indicada a partir de los 65 años, porque a esta edad es más frecuente la existencia de enfermedades cardiovasculares y otras condiciones de riesgo de sufrir neumonía.



## SEXO

Las mujeres en edad fértil deben estar debidamente inmunizadas frente a difteria, tétanos, tos ferina; rubéola, sarampión, parotiditis; varicela, hepatitis B y A, ya que el padecimiento de estas enfermedades durante el embarazo supondrá un riesgo para la madre y el feto. Todas las vacunas inactivadas pueden administrarse durante el embarazo, aunque el mejor momento sea el segundo o tercer trimestre. La certeza de embarazo contraindica la administración de vacunas vivas.

## OCUPACIÓN

Diferentes profesiones pueden favorecer la exposición a ciertas enfermedades y constituir por ello indicación formal de ciertas inmunizaciones.

Los trabajadores, sanitarios y no sanitarios, que no estén inmunizados frente al tétanos y la difteria, deben iniciar la primovacunación correspondiente.

Frente a la hepatitis B deben vacunarse las personas en frecuente contacto con sangre y material contaminado, situación que no se limita sólo al personal sanitario, sino que incluye a profesionales como bomberos, miembros de las fuerzas de seguridad, determinado personal de limpieza y otros. A los trabajadores de guarderías se les debe ofertar la vacunación frente a la hepatitis A.

Los trabajadores sanitarios también deben estar inmunizados frente a la rubéola, parotiditis, sarampión y varicela.

Los trabajadores y personal con riesgo elevado de transmisión (guarderías, escuelas, residencias, colegios mayores...) deben estar inmunizados frente a la varicela.

Los trabajadores y personal de servicios públicos, sanitarios y trabajadores de residencias de ancianos o de centros que atienden niños de 0 a 6 meses de edad deben vacunarse frente a la gripe.

Otras vacunas indicadas por motivos profesionales estarán relacionados con el tipo de trabajo y el área donde se éste se desarrolle (anti-rábica, fiebre tifoidea, etc.)

## SITUACIONES MÉDICAS

Los adolescentes y adultos con situaciones médicas específicas, enfermedades crónicas cardíacas y pulmonares, incluido el asma; enfermedades metabólicas crónicas, incluida la diabetes mellitus; disfunciones renales, hemodializados, hemoglobinopatías, receptores de hemoderivados, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (incluida infección por el virus de la inmunodeficiencia humana - VIH), pacientes con leucemias, linfomas, terapias con alquilantes, antimetabolitos, radioterapia o tratamientos prolongados con corticoides, deben estar vacunados frente a la gripe (anualmente), neumococo (excepto asmáticos), hepatitis B y recibir los refuerzos necesarios frente a tétanos, difteria y tos ferina.

Los enfermos con asplenia, además de las ya mencionadas, deberán vacunarse frente al meningococo (vacuna bi- o tetravalente, según el riesgo) y *haemophilus influenzae* tipo b. En caso de esplenectomía programada las vacunas deberían administrarse, como mínimo, dos semanas antes de la cirugía.

Las personas con hepatopatías crónicas por virus B o C susceptibles al virus de hepatitis A, deben ser vacunadas frente a él por el mayor riesgo de hepatitis fulminante.

En los sujetos severamente inmunocomprometidos, incluidos los infectados por el VIH, no deben emplearse, en general, vacunas vivas. También se recomienda evitar el uso de vacuna antipoliomielitis oral en convivientes de estos pacientes, por el hipotético riesgo de transmisión de los virus vacunales.

## TRATAMIENTOS EN CURSO

La administración, reciente o futura, de inmunoglobulinas o productos que las contengan (transfusiones), motivada por cualquier causa, condiciona ciertas restricciones en el uso de vacunas vivas. Estas deberán administrarse al menos tres meses después de la inmunoglobulina. Cuando la vacuna precedió a la inmunoglobulina debe respetarse un intervalo de tiempo de dos semanas. La vacuna oral de la poliomielitis, la tifoidea oral y la fiebre amarilla son excepciones a esta recomendación y pueden administrarse en cualquier momento antes o después de la inmunoglobulina.

En personas que deban realizar tratamiento inmunosupresor, la vacunación –sólo vacunas inactivadas–, se realizará, en la medida de lo posible, dos semanas antes o tres meses después de dicho tratamiento.

## **ESTILOS DE VIDA**

Determinados estilos de vida suponen una mayor probabilidad de contraer ciertas enfermedades. Los usuarios de drogas por vía parenteral o los homosexuales masculinos y heterosexuales promiscuos, están expuestos a riesgo de infección por virus de la hepatitis A y B, por lo que está indicada la inmunización activa de los susceptibles frente a estas enfermedades.

## **VIAJES INTERNACIONALES**

Las personas que realicen viajes internacionales deberían consultar con los departamentos de salud especializados al menos 4-6 semanas antes del viaje, para obtener información actualizada sobre las condiciones sanitarias de la zona que van a visitar y poder recibir las vacunas o profilaxis que estén indicadas en cada caso

Las inmunizaciones a recomendar en viajeros dependen de las características del propio viajero (edad, sexo, antecedentes vacunales, patologías previas, viajes anteriores) y de factores relativos al viaje (países de destino e itinerario a seguir, duración total del viaje y tiempo de permanencia en cada área geográfica, motivo del viaje –turismo, cooperación...–, tipo de viaje –urbano, rural–, tipo de alojamiento –hotel, tienda de campaña– y actividades previstas). La valoración de estas variables debe permitir establecer criterios de vacunación lo más individualizados posible.

Muchas veces el viaje es una buena oportunidad de actualizar el calendario vacunal de adolescentes y adultos.

## **Calendarios vacunales del adolescente y adulto**

En la mayoría de los casos, la llegada a la edad adolescente y adulta puede poner en peligro la salud de las personas por diversos motivos como puede ser el no estar debidamente inmunizado o comenzar una vida más activa desde el punto de vista sexual, laboral o simplemente viajera a zonas de riesgo para enfermedades inmunoprevenibles.

Por ello se recomienda contactar con los servicios sanitarios para comenzar o completar los diferentes calendarios de vacunación indicados en adolescentes y adultos (tablas 2 y 3).

Además de las vacunas actualmente disponibles, próximamente contaremos con otras como la vacuna frente a *papilomavirus*, de recomendación a partir de la adolescencia.

## Registros vacunales

Generalmente los adolescentes y adultos tienen una idea muy imprecisa de sus antecedentes vacunales, por lo que es imprescindible fomentar el desarrollo de registros individuales de vacunación.

El adolescente y el adulto deben disponer de un carnet vacunal, en que se anoten las fechas de administración de las dosis de vacunas administradas y las fechas de la próximas a recibir, la marca y lote de la vacuna, la firma del responsable, así como las alergias conocidas. Tal documento permite disponer de información permanente del vacunado, favoreciendo la responsabilización de éste en el cuidado de su salud y permite el intercambio de información entre los profesionales sanitarios, mejorando las pautas de vacunación y evitando los errores por defecto o por exceso en el número de dosis vacunales aplicadas.

**Tabla 2. Calendario recomendado para el adolescente no vacunado (EE.UU., 2005)**

VACUNA	DOSIS Intervalo Meses	2ª ó 3ª Mes	Recuerdo
dT	0-1	6	Td / Tdpa. Cada 10 años
HB / HAB	0-1	6	
HA	0	6-12	
VPI	0-1	6	
SRP	0-1		
VARICELA	0-1		

Fuente: Modificado de CDC. MMWR 2005; 53 (51): Q1-3.

**Tabla 3. Vacunación de adultos sanos según edad**

Vacuna	Grupo de edad (años)		
	19-39	40-64	≥ 65
dTpa <sup>a</sup>	Sí	Sí	Sí
Triple vírica (SRP)	Sí (1 ó 2 dosis) <sup>b,c</sup>	No <sup>c</sup>	No
Varicela-zóster	Sí <sup>d</sup>	No	No
Gripe	No <sup>e</sup>	No <sup>e,f</sup>	Sí
Neumococo	No <sup>g</sup>	No <sup>g</sup>	Sí

*Fuente:* Modificado de Juanes JR, editor. Vacunaciones en el adulto. Guía y recomendaciones. 2003.

- a Iniciar o completar pauta de vacunación en sujetos parcialmente vacunados. Dosis de recuerdo cada 10 años (dTpa).
- b En ausencia de antecedente de vacunación o evidencia de laboratorio de inmunidad.
- c En mujeres en edad fértil, administrar 1 dosis de vacuna, excepto que exista antecedente de vacunación o evidencia de laboratorio de inmunidad.
- d En ausencia de antecedentes clínicos o evidencia de laboratorio de inmunidad.
- e Se recomienda la vacunación, independientemente de la edad, de personas con riesgo de sufrir complicaciones (p. ej. infectados con VIH, patologías crónicas...), personas que pueden transmitir la gripe a otros individuos (sanitarios, convivientes con pacientes de riesgo...) o trabajadores de servicios esenciales para la comunidad (p. ej. fuerzas de seguridad, bomberos...).
- f Se recomienda la vacunación antigripal en mayores de 50 años.
- g Se recomienda la vacunación, independientemente de la edad, de personas inmunocomprometidas y de inmunocompetentes con mayor riesgo de infección o infección grave (p. ej. asplenia funcional o anatómica, EPOC, diabetes mellitus,...).

## Bibliografía

- ACP Task Force on Adult Immunization and Infectious Diseases Society of América. Guide for Adult Immunization. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia: American College of Physicians; 1994.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993; 42 (No. RR-4): 1-18.
- 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. 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 Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, editores. 8ª ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule -United States, October 2004- September 2005. *MMWR* 2004; 53: Q1-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood and adolescents Immunization Schedule. United States, 2005. *MMWR* 2005; 53 (51): Q1-3.
- De Juanes JR, editor. *Vacunaciones en el adulto. Guía y recomendaciones*. 2ª ed. Madrid: Marco Gráfico; 2003.
- De Juanes JR. *Viajes internacionales. Recomendaciones generales y vacunas*. En: de Juanes JR, editor. Madrid: Marco Gráfico; 2002.
- Gil A, Dal-Ré R, González A, Lasheras L, Aguilar L, del Rey J. Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna tétanos-difteria (tipo adulto): ensayo clínico en adultos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 126-129.
- Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines*. 4ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
- Poland GA, Shefer AM, McCauley M, Webster PS, Whitley-Williams PN, Peter G; National Vaccine Advisory Committee, ad hoc Working Group for the Development of Standards for Adult Immunization Practices. Standards for adult immunization practices. *Am J Prev Med* 2003; 25 (2): 144-150.
- Salleras L, Vidal J, Bruguera M, Gené J, Batalla J, Bayas JM et al. *Vacunaciones del adulto*. *Med Clin (Barc)* 1994; 102 (Supl 1): 42- 55.



## Capítulo 14

### REGISTROS Y FICHAS TÉCNICAS DE LAS VACUNAS

FRANCISCO SALMERÓN GARCÍA, AGUSTÍN PORTELA MOREIRA  
Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

En el capítulo 3 k de este Manual, se han descrito las bases legales de los procedimientos para obtener el Registro de una vacuna (Procedimientos Nacional, Reconocimiento Mutuo, Centralizado) y se ha descrito el contenido de la solicitud (CTD), siendo éste independiente del procedimiento seguido para obtener la autorización. Uno de los elementos más importantes que definen la vacuna, es el contenido de la ficha técnica, que como se decía en el capítulo 3 k, está recogido en el Módulo 1 del CTD.

La ficha técnica (*Summary of Product Characteristics*, resumen de las características del producto, SPC) es un resumen de los elementos esenciales de la vacuna para la información del profesional sanitario. Esta ficha técnica tiene en el momento actual una estructura común a todos los medicamentos, e incluye el nombre, la composición cualitativa y cuantitativa, la forma farmacéutica, la indicación terapéutica, la posología y el método de administración, las contraindicaciones, las advertencias y precauciones especiales de su uso, las interacciones con otros medicamentos y otras interacciones, precauciones en caso de lactancia y embarazo, los efectos sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria, los efectos adversos y la sobredosificación. Recoge también información sobre las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.

cas y los datos de seguridad preclínica. Así mismo, recoge aspectos farmacéuticos relevantes como la lista de excipientes, las incompatibilidades, el periodo de validez, las precauciones de almacenaje, la naturaleza y contenido del envase, las instrucciones de uso y manejo (incluida la eliminación). También consta el titular, el número de la autorización y fechas relevantes de la autorización y de la revisión del texto. Desde un punto de vista regulatorio, la ficha técnica debe adaptarse a la *Guideline on Summary of Products Characteristics* publicada en el *Notice to Applicants*, Vol 2c en Diciembre de 1999 (<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm#2c>).

En una vacuna autorizada por el Procedimiento Centralizado, la ficha técnica es idéntica en todos los países de la UE, y se aprobará la misma en las diferentes lenguas de la Unión. Asimismo, el prospecto para el paciente es idéntico en todos los países. Cuando una misma vacuna (esto es habitual con las vacunas más antiguas) fue autorizada por procedimientos nacionales en los distintos países de la UE, el contenido de la ficha técnica puede ser distinto de un país a otro, no sólo en la estructura del documento, sino también en aspectos tan relevantes como las indicaciones de la misma. Lo mismo puede afectar a los prospectos. Las diferencias pueden ser tan importantes que la misma vacuna puede haber sido autorizada en un país, en otro se puede considerar que la documentación presentada es insuficiente y no se concede la autorización de comercialización, y en un tercero la vacuna se puede autorizar pero con indicaciones restringidas. Esto, en ocasiones, puede ser debido a diferencias epidemiológicas de la enfermedad que se trata de prevenir en los diferentes países (tasa de ataque, edad de la máxima incidencia, serotipos de un virus o bacteria implicados, etc.), pero en otros casos depende de serias divergencias en los criterios utilizados para la evaluación de la experimentación efectuada.

Cuando la misma vacuna está autorizada en diversos países por un Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, la ficha técnica es la misma en los diversos países aunque pueden existir diferencias en el contenido del prospecto, pero, puesto que el contenido procede de la misma ficha técnica, en general las diferencias son básicamente formales.

Cuando la autorización de comercialización se obtiene por un Procedimiento Centralizado, la Agencia Europea del Medicamento mantiene en su página web la información de la discusión científica que dio



origen a la autorización, las sucesivas modificaciones que han afectado a aspectos de calidad o clínicos de la vacuna y las fichas técnicas y material de acondicionamiento en las lenguas de los países de la UE.

Como se ha mencionado anteriormente, la ficha técnica es un resumen de las características del producto. Sin embargo, a menudo, puede ocurrir en vacunas recientemente autorizadas, que vayan aflorando con el tiempo evidencias nuevas que den origen a variaciones e, incluso, a cambios importantes de la información que suministra. Cuando se autoriza una vacuna, pueden existir unas evidencias de protección a largo plazo escasas. Éste es el caso de las vacunas conjugadas frente a la meningitis C. Cuando se autorizó la vacuna en el Reino Unido (GB) en 1999, sólo existían estudios inmunológicos, por lo que la autorización se realizó teniendo en cuenta criterios de inmunogenicidad y seguridad, pero no había estudios de protección que indicaran su eficacia. Sin embargo, ya al primer año, parecía que la vacunación era un gran éxito. Con la experiencia de GB, estudios de protección de un año (efectividad) y estudios inmunológicos, la vacuna se autorizó y se utilizó con éxito en otros países europeos. En España, la vacunación se introdujo en el calendario de vacunación en el año 2001, con tres dosis suministradas a los 2, 4 y 6 meses de edad. Además, los niños de hasta 6 años se vacunaron con una dosis, ampliándose esta campaña a edades superiores en algunas Comunidades Autónomas.

Uno de los elementos más importantes en el estudio de una vacuna durante su experimentación clínica es el encontrar parámetros subrogados de protección. Estos parámetros son a menudo difíciles de encontrar pero su hallazgo permite simplificar la experimentación clínica y permite afrontar de un modo más fácil parte de los problemas que han de resolverse para la administración concomitante de vacunas o para el desarrollo de vacunas combinadas. La forma de afrontar estos problemas puede dar origen a diferencias en los contenidos de las fichas técnicas. Por otra parte, la consideración misma del parámetro subrogado de protección, a menudo, es difícil de interpretar, en especial si no se conoce su mecanismo de acción, haciendo muy compleja la valoración del beneficio en la ecuación riesgo/beneficio. En general, se acepta, por ejemplo, que tras la infección por un rotavirus es raro sufrir otro episodio clínico. Además, y tras la infección natural, se produce una respuesta de anticuerpos IgA en casi el 100% de los casos. De algún modo se podría sim-

plificar la situación diciendo que los anticuerpos son un parámetro subrogado de una infección previa y ésta lo es de la protección. Es decir, los anticuerpos IgA tras una infección natural son un parámetro subrogado de protección. Sin embargo, en el caso de la vacuna de rotavirus (Rotashield), la tasa de ataque era la misma tanto en personas vacunadas que respondieron con anticuerpos IgA que en los que no respondieron con este tipo de anticuerpos. Es decir, para la vacuna Rotashield el IgA sérico no es un parámetro subrogado de protección (Rotashield, vacuna constituida por rotavirus reasortantes del hombre y de mono rhesus). Sin embargo, este podría no ser el caso de vacunas de rotavirus humanas atenuadas que están en este momento en fase de estudio.

Todavía más complejo resulta realizar una valoración riesgo/beneficio durante el registro de vacunas frente a viruela (para su utilización en caso de ataque terrorista con dicho virus). Igualmente compleja resulta la valoración de este equilibrio en el caso de las vacunas pandémicas de gripe. Como ya se había comentado en el Capítulo 3 k, se han desarrollado diversas directrices que buscan permitir un rápido registro de una vacuna de gripe en caso de pandemia. Sin embargo, no sabemos la hemaglutinina ni la neuraminidasa (H5N1, H5N3, H9N2, H2N2, H1N1, etc.) de la cepa que será pandémica ni tampoco si será un reasortante de virus humano y de ave (desde 1997 tres virus aviares han causado epidemias en las aves e infectado a seres humanos directamente). Tampoco sabemos si la pandemia cursará con dos olas (como ocurrió en la pandemia de 1918) o de modo más parecido a las pandemias de 1957 y 1968.

En definitiva, el Registro es una de las fases del desarrollo de una vacuna, que abre el camino a su comercialización, que delimita los conocimientos de la misma en una primera ficha técnica y que a lo largo del tiempo la vigilancia epidemiológica y la farmacovigilancia terminarán de encuadrarla de un modo más preciso.

## **Bibliografía**

Martin Enserink. Looking the Pandemic in the eye. Science 2004; 306, 392-394.

Muller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration and implementation of an immunization Campaign against meningococcal Serogroup C disease in the UK: a succes story. Vaccine 2002; 20: 558-567.

Roberts Leslie. Rotavirus Vaccines Second Chance. Science 2004; 305:1890-1893.

Trotter C, Edmunds J, Ransay M, Cano R, Leuberger S, Welte R, Hester de Melker, Spangaard L. Proceedings of the 7<sup>th</sup> Meeting of European Monitoring Group on Meningococci 2003. Lanzarote p 64.

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Muller E, Ramsay M. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet 2004; 364, 365-7.



## Capítulo 18

### ENCUESTAS SEROEPIDEMIOLÓGICAS

ÁNGELA DOMÍNGUEZ GARCÍA Y  
LLUÍS SALLERAS SANMARTÍ

#### Introducción

En el ámbito de las enfermedades infecciosas, la seroepidemiología se puede definir como el estudio de la epidemiología (frecuencia y distribución) de las infecciones y de la inmunidad protectora en grupos de población mediante análisis serológicos.

Es importante destacar que en las enfermedades infecciosas en las que las formas subclínicas (infecciones inaparentes) son frecuentes (rubéola, hepatitis A) la seroepidemiología sólo proporciona datos sobre la infección, no sobre la enfermedad. En cambio, en las enfermedades infecciosas de padecimiento universal (sarampión, varicela, etc.), en las que las infecciones inaparentes o subclínicas son casi inexistentes, los resultados son extrapolables a la enfermedad.

En el campo de las vacunaciones, los estudios seroepidemiológicos tienen dos objetivos fundamentales:

1. El estudio de la epidemiología de la infección y de la inmunidad protectora en las enfermedades vacunables.
2. La planificación y la evaluación de los programas de vacunaciones.

## Antecedentes históricos

Uno de los estudios pioneros de la seroepidemiología fue el llevado a cabo en 1930 por *Aycock* y *Kramer* en Estados Unidos. Estos autores investigaron la prevalencia de la infección poliomiélica en una muestra de la población urbana y rural de este país mediante análisis serológicos (prueba de neutralización). En 1950, *Paul* y *Riordan* realizaron las mismas investigaciones en los esquimales de Alaska mediante la detección de anticuerpos neutralizantes en muestras de suero, demostrando la utilidad de los análisis serológicos para detectar y estudiar las enfermedades infecciosas. Diez años después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció tres centros de investigación seroepidemiológica de ámbito mundial, con el objetivo de vigilar las enfermedades infecciosas y los agentes que las producen.

El importante desarrollo experimentado por las vacunas durante los años sesenta y su aplicación en forma de programas de vacunación masiva estimuló la utilización de técnicas de investigación seroepidemiológica para evaluar su impacto en términos de protección inmunitaria conferida a la población objeto. Así, en Estados Unidos, *Lamb* y *Feldman* evaluaron, en 1971, el nivel de protección inmunitaria conseguido con la vacuna antirrubéola en la población infantil de Syracuse, Estados Unidos, y en 1973 *Gold et al* investigaron el estado inmunitario de la población de Cleveland frente a las enfermedades vacunables mediante la utilización de técnicas serológicas. En el Reino Unido, *Clarke et al* investigaron la prevalencia de anticuerpos antirrubéola en muestras de suero obtenidas entre 1969 y 1980 para evaluar el impacto del programa de vacunación antirrubéola iniciado en 1970. Desde entonces se han realizado multitud de estudios seroepidemiológicos para medir el impacto de los programas vacunales sobre el nivel de protección inmunitaria de la población.

## Selección de la muestra

La realización de encuestas válidas para toda la población se lleva a cabo en muestras representativas de la población.

El tamaño de la muestra depende de la precisión exigida a los resultados, de los límites de confianza deseados y de la prevalencia esperada de anticuerpos, y se calcula con la siguiente fórmula:

$$n = z^2 (p \times q)/d^2$$

donde n es el tamaño muestral, z el valor obtenido en las tablas estadísticas para el límite de confianza elegido, p la prevalencia estimada, q = 1 - p, y d la precisión deseada. Para los estudios de cobertura vacunal se consideran válidos un límite de confianza del 95% (en este caso el valor de z es 1,96) y una precisión de 0,10 ( $\pm$  10 puntos de porcentaje sobre la prevalencia estimada).

La prevalencia estimada se puede obtener de estudios realizados con anterioridad en la misma población y de estudios efectuados en otras poblaciones del mismo ámbito sociodemográfico. Si no se dispone de esta información, es recomendable utilizar el valor del 50%, ya que de esta forma el valor muestral es el máximo, y si la prevalencia de anticuerpos detectada en el estudio es mayor o menor del 50%, la precisión de los resultados aumenta.

La población objetivo se divide en unidades de muestreo a partir de las cuales se obtiene la muestra. La lista de unidades de muestreo se denomina marco muestral. Estas unidades pueden estar constituidas por todos los individuos de la población, los municipios, las comarcas, las regiones y cualquier otro tipo de agrupamiento poblacional.

Entre los procedimientos de muestreo más utilizados en los estudios seroepidemiológicos destaca el muestreo por conglomerados en una o más etapas. Este tipo de muestreo consiste en la selección aleatoria de una muestra de agrupaciones de población (comarcas, municipios, colegios, hospitales, etc.) seguido de la inclusión en el estudio de todos o una parte de los individuos de los conglomerados seleccionados. Por ejemplo, si el objetivo del estudio es investigar la prevalencia de anticuerpos antihepatitis A en la población escolar, el procedimiento de muestreo más adecuado es seleccionar una muestra de escuelas y estudiar la prevalencia de anticuerpos en todos los escolares de las escuelas seleccionadas o en una muestra aleatoria de los niños de cada escuela.

El muestreo por conglomerados bietápico se utiliza para investigar la prevalencia de marcadores en una población muy grande. En la primera etapa del muestreo se selecciona de manera aleatoria una serie de conglomerados (municipios, comarcas, etc.) y en la segunda se obtiene una muestra aleatoria de los individuos de los conglomerados seleccionados. La lista de conglomerados a partir de la cual se obtiene una mues-

tra aleatoria se puede estratificar según las variables sociodemográficas que influyen en la distribución de la prevalencia de anticuerpos investigados.

Los procedimientos de muestreo más complejos utilizan múltiples etapas de selección. Un muestreo de la población española puede utilizar, por ejemplo, cinco etapas, seleccionando sucesivamente provincias, municipios, distritos municipales, subdivisiones de distrito y viviendas. El efecto del diseño sobre el tamaño muestral es en estos casos mucho mayor que para el procedimiento en dos etapas.

## **Técnicas de análisis serológico**

Existen múltiples técnicas de análisis serológico que se pueden utilizar para determinar la prevalencia de anticuerpos. En ocasiones, es posible disponer de varias pruebas de análisis, por lo que es necesario elegir la que se va a utilizar en función de la finalidad del estudio y las características técnicas de las pruebas. Las técnicas de análisis serológico elegidas deben ser, ante todo, sensibles y específicas. Además, la cantidad de suero requerida para el análisis debe ser pequeña y el coste económico bajo.

En los últimos años, la disponibilidad de microtécnicas, basadas en reacciones de radioinmunoanálisis (RIA) y enzimoimmunoanálisis (EIA), que además pueden ser fácilmente automatizadas, ha permitido sustituir la mayoría de las técnicas empleadas anteriormente (inhibición de la hemaglutinación, inmunofluorescencia indirecta, etc.).

En la actualidad, las técnicas de EIA, por su especificidad y bajo coste, son las utilizadas de manera habitual en la mayoría de los estudios seroepidemiológicos (tabla 1).

En algunos casos pueden ser útiles otras técnicas, porque las determinaciones por EIA no son aplicables, como en el caso de la investigación de anticuerpos antipoliomielíticos, en la que se emplea la seroneutralización.

## **VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y MÉDICAS ANALIZADAS**

Las variables sociodemográficas estudiadas en las encuestas seroepidemiológicas dependen de los objetivos de la encuesta y de las caracte-

**Tabla 1. Técnicas de análisis serológico para encuestas epidemiológicas**

Enfermedad	Técnica de elección	Técnicas alternativas o de confirmación
Tétanos	EIA	HP, SN
Difteria		HP, SN
Tos ferina		
Sarampión		IFI
Rubéola		IHA
Parotiditis		IFI
Varicela		IFI, FAMA
Hepatitis A		
Hepatitis B		
Hepatitis C		
Infección HIV		IB
Infección VHS		IB (WB)
		IB

EIA: enzimoimmunoanálisis; FAMA: anticuerpos fluorescentes contra el antígeno de membrana; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HP: hemaglutinación pasiva; IFI: inmunofluorescencia indirecta; IHA: inhibición de la hemaglutinación; SN: seroneutralización. VHS: virus del herpes simple; WB: Western blot.

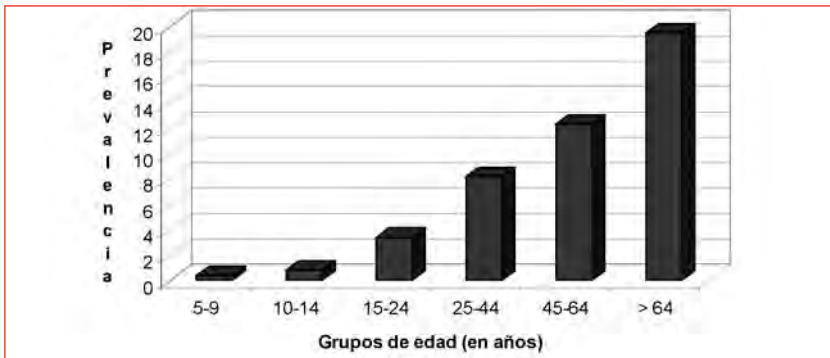
terísticas de la población estudiada. En las encuestas realizadas en países desarrollados, las variables sociodemográficas estudiadas con mayor frecuencia son la edad, el sexo, el lugar de residencia, el lugar de nacimiento, el estado civil, el nivel de instrucción y la ocupación. Esta información se puede obtener mediante una entrevista personal, un cuestionario autocumplimentado u otro procedimiento. El instrumento más utilizado para recoger esta información es el cuestionario.

Las variables médicas más estudiadas son: los antecedentes de vacunación, los antecedentes de enfermedades vacunales y de otras enfermedades infecciosas, la presencia de enfermedades crónicas, los estilos de vida y los factores de riesgo de padecer una determinada infección o enfermedad infecciosa. El método para obtener la información se basa en la entrevista personal y el cuestionario. La entrevista personal permite tener un conocimiento más preciso de los antecedentes investigados y evitar la confusión que alguna de las preguntas puede plantear. Los antecedentes de vacunación se recogen mediante la entrevista personal y la inspección del carnet vacunal.



Salleras *et al* investigaron en 1996 los factores asociados con la infección por el VHB en la población adulta de Cataluña. Para ello, obtuvieron una muestra de 2.241 individuos y detectaron los anticuerpos anti-HBc en muestras de suero de los participantes. Se detectó una prevalencia global de infección del 9,1% y que la prevalencia aumentaba con la edad (figura 1). El análisis de regresión logística múltiple puso de manifiesto la importancia de los factores sociodemográficos en la adquisición de la infección (tabla 2).

**Figura 1. Prevalencia de anticuerpos anti HBc por grupos de edad. Cataluña, 1996**



**Tabla 2. Variables asociadas con la prevalencia de anticuerpos anti-HBc en la población adulta de Cataluña (1996)**

Variables		Prevalencia (%)	OR	OR a
Sexo	Varón	14,8	1,87 (1,31-2,66)	2,13 (1,47-3,08)
	Mujer	8,5		
Hábitat	Urbano	12,5	2,04 (1,13-3,68)	2,01(1,08-3,77)
	Rural	6,5		
Estudios	Inferior a EGB	14,9	1,87 (1,31-2,67)	NS
	Superior a EGB	3,5		
Lugar de nacimiento	Cataluña	9,5		
	Otro	17,7	2,04 (1,41-2,93)	1,66 (1,13-2,45)
Clase social	I-III	6,7		
	IV y V	13,8	2,22 (1,43-3,46)	1,88 (1,20-2,96)

NS, no significativo.

OR, razón de probabilidad (odds ratio). OR a, ajustada mediante análisis de regresión logística.

## Efecto cohorte

El efecto cohorte se define como el cambio que se observa en la frecuencia de una condición en relación con el año de nacimiento, independientemente de la edad y de la fecha de la observación.

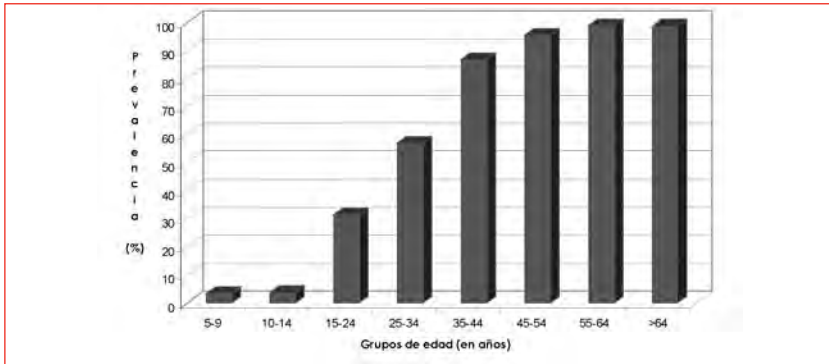
El efecto cohorte es un tipo de falacia con la que frecuentemente nos encontramos en los estudios seroepidemiológicos de prevalencia. Si en los resultados de una encuesta de seroprevalencia se observa que a medida que aumenta la edad aumenta el título de anticuerpos, ¿esto significa que por ser mayores las personas de los grupos de edad más avanzada tienen más riesgo de infectarse (por tener menos capacidad para eludir la infección o por tener hábitos más favorables a contraer la infección, por ejemplo)? La respuesta es que no necesariamente.

Si la exposición al agente infeccioso va disminuyendo a medida que pasa el tiempo, quizá como consecuencia de que han mejorado las prácticas higiénicas de los individuos o porque existe un mayor control medioambiental, es lógico pensar que en la medida en que una persona ha vivido más años ha tenido más probabilidades de exponerse al agente tiempo atrás, cuando las prácticas higiénicas individuales y las medidas de control medioambiental eran más deficientes.

En la figura 2 se muestra la prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A. Lo que en realidad muestra esta figura no es que a mayor edad haya un mayor riesgo para infectarse, sino que los individuos de mayor edad han tenido una mayor exposición cuando eran jóvenes. Si la incidencia fuera constante a lo largo del tiempo, por ejemplo de 0,05%, después de 60 años la curva de una cohorte de nacidos mostraría un incremento lineal con la edad y una incidencia acumulada a la edad de 60 años de 3%.

En definitiva, el efecto cohorte indica que en la situación presente influye un riesgo de infección distinto al de la edad, que no corresponde al momento en que se realiza la observación, sino al pasado. Por ello, hay que tener en cuenta este efecto cohorte para interpretar datos cuando el riesgo de infección no se haya mantenido constante a lo largo del tiempo, sino que haya sido superior o inferior en tiempos pasados. Debe tenerse en cuenta también dicho efecto cuando se quieren hacer predicciones sobre lo que ocurrirá cuando las poblaciones que en la actualidad son jóvenes alcancen edades avanzadas.

**Figura 2. Prevalencia de anticuerpos anti VHA por grupos de edad. Cataluña, 1996**



## **Aplicaciones de la seroepidemiología en la planificación y en la evaluación de los programas de vacunación**

De los dos diseños posibles de estudios seroepidemiológicos (incidencia y prevalencia), los más utilizados en la planificación y en la evaluación de los programas de vacunaciones son los de prevalencia.

Estos estudios se realizan para investigar la prevalencia de la infección y/o la inmunidad protectora en grupos poblacionales. Sirven para determinar la necesidad de la puesta en marcha de programas de vacunaciones en diferentes colectivos o grupos de población definidos por grupos de edad, área geográfica, estatus socioeconómico, etc. También permiten evaluar el impacto de los programas de vacunaciones una vez implementados e identificar los grupos de población que han sido menos alcanzados por el programa.

En general, la prevalencia se investiga en muestras representativas de la población. Las tasas de prevalencia de anticuerpos se calculan dividiendo el número de individuos seropositivos entre el número total de individuos estudiados. La presencia en el suero de anticuerpos frente a un agente infeccioso en títulos considerados significativos indica la existencia de una infección pasada o presente.

Los estudios de prevalencia permiten conocer de manera precisa la frecuencia y la distribución de todo el espectro de una infección, ya

que detectan los casos clínicos y subclínicos que se han producido. En contraste, el sistema tradicional de vigilancia epidemiológica basado en la declaración de los casos detectados no permite conocer el impacto real de la enfermedad, ya que sólo detecta una parte de los casos ocurridos, los que han presentado síntomas clínicos y han sido diagnosticados y declarados.

La prevalencia obtenida en un estudio seroepidemiológico puede estar influida por la duración de la inmunidad. En enfermedades como la rubéola, el sarampión, la fiebre amarilla y la poliomielitis, sin embargo, es posible detectar anticuerpos mucho después de superar la infección, por lo que la prevalencia de anticuerpos coincide con la prevalencia de infección.

Otro factor que puede influir en la prevalencia de infección es la capacidad de detección de la prueba serológica que se utilice. Una infección, por ejemplo, puede producir anticuerpos para los cuales no se dispone de un procedimiento preciso de detección.

Los estudios seroepidemiológicos de la hepatitis A han permitido detectar un cambio en la epidemiología de esta infección en los países del sur de Europa, donde la hepatitis A se adquiría clásicamente de forma subclínica durante la edad infantil y la adolescencia, de modo que la mayoría de los adultos jóvenes ya habían sido infectados y, por lo tanto, no eran susceptibles.

La seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) se ha investigado en numerosas poblaciones. Estos estudios han permitido comprobar que la prevalencia de portadores crónicos del virus varía desde el 10% en Asia y Oceanía hasta menos del 1% en Europa y Norteamérica. En los países donde la endemia es importante, la enfermedad se transmite por contagio perinatal y por transmisión horizontal en la edad infantil. En los países desarrollados, en cambio, la hepatitis B se transmite por contagio sexual y parenteral (sobre todo drogadicción). En Europa, en los países donde la endemia es baja, la prevalencia de portadores crónicos es inferior al 0,1% y la prevalencia de infección es inferior al 10%. En los países del sur de Europa, la prevalencia de portadores crónicos es del 14% y la prevalencia global de infección es inferior al del 20%.

Los estudios seroepidemiológicos permiten evaluar los programas vacunales con mayor precisión que los sistemas tradicionales (sistema

de enfermedades de declaración obligatoria y registros de vacunas distribuidas y administradas).

Cuando existe un marcador serológico de inmunidad que se relaciona con la protección, los estudios de prevalencia permiten evaluar de forma indirecta la efectividad de la vacunación. Los estudios evaluativos permiten también analizar los factores sociodemográficos que influyen en la prevalencia de anticuerpos y detectar los grupos poblacionales en los que el programa tiene menor efectividad.

El desarrollo de los programas de vacunación masiva ha sustituido a la inmunidad natural adquirida con la infección por la inmunidad adquirida con la vacuna. En los estudios seroepidemiológicos evaluativos se recoge sistemáticamente información sobre los antecedentes vacunales y de padecimiento de la enfermedad en todos los individuos encuestados para diferenciar la inmunidad adquirida con la vacuna de la adquirida con la enfermedad. Estos antecedentes no siempre son fiables, y una parte de los individuos presentan antecedentes tanto de vacunación como de enfermedad. Únicamente en el caso de que la vacuna produzca anticuerpos diferentes de los producidos por la enfermedad es posible detectar la prevalencia de infección e inmunidad vacunal. Esto sucede con la hepatitis B, ya que la vacuna está constituida por partículas HBs que producen en los individuos vacunados anticuerpos anti-HBs, mientras que la infección produce anticuerpos anti-HBs y anti-HBc. En la fase aguda y de portador crónico se detecta también AgHBs.

No obstante, cuando se dispone de estudios seriados en el tiempo, los estudios seroepidemiológicos permiten detectar la sustitución de la inmunidad natural por la inmunidad artificial. En la tabla 3 se observa que los anticuerpos antisarampión se adquieren en la actualidad más precozmente que antes de la puesta en marcha de la vacunación triple vírica, observándose además un importante incremento de la prevalencia por grupos de edad. Estos datos son coherentes con los de coberturas vacunales y casos declarados de sarampión y sugieren que en Cataluña la inmunidad natural está siendo sustituida progresivamente por la inmunidad vacunal.

Los estudios evaluativos permiten analizar los factores sociodemográficos que influyen en la prevalencia de anticuerpos. De esta forma es posible detectar los grupos poblacionales en los que el programa es menos efectivo. *Clarke et al* evaluaron el impacto del programa de vacu-

**Tabla 3. Prevalencia de anticuerpos antisarampión por grupos de edad. Cataluña (1983, 1986 y 1996)**

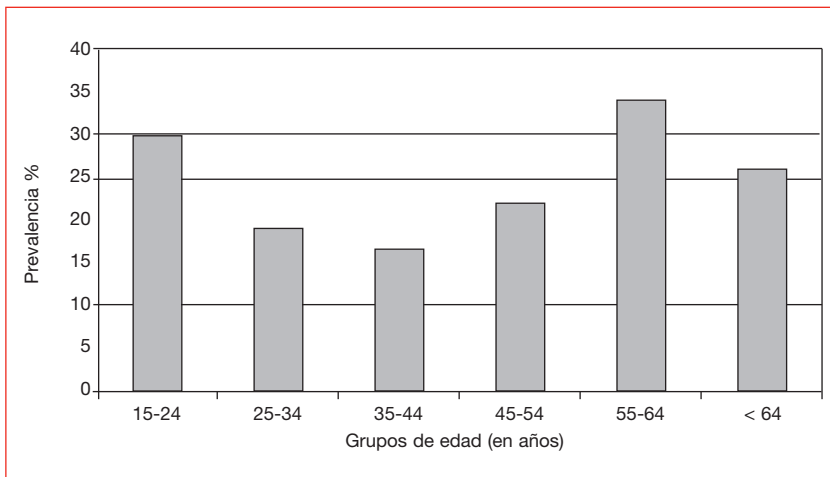
Año	Grupo de edad		
	6-7 años	10-11 años	13-14 años
1993	79,1 ± 5,2		
1986	82,9 ± 4,4	87,2 ± 3,3	94,4 ± 1,9
1996	94,4 ± 2,7	95,0 ± 1,5	99,7 ± 0,6

nación rubeólica iniciado en 1970 en el Reino Unido mediante el análisis de muestras de suero recogidas entre 1969 y 1980. El programa incluía la vacunación de las adolescentes de 11-14 años y de las mujeres en edad fértil no protegidas. Para evaluar el impacto del programa se obtuvieron muestras de suero de estudiantes universitarios de 18-21 años, de escolares de 10, 11 y 15 años y de donantes. Los anticuerpos antirrubéola se detectaron mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación y la prueba de hemólisis radial. Los autores constataron que, 5 años después de iniciar el programa, la prevalencia de mujeres jóvenes susceptibles a la infección había descendido desde un 20-30% a menos del 10%. En los escolares, la prevalencia de adolescentes seronegativas descendió del 45%, a los 10-11 años, al 6% en las de 15 años. *Morgan-Capner et al* evaluaron en el Reino Unido el impacto de la vacunación frente al sarampión mediante el análisis de muestras de suero obtenidos en los laboratorios de salud pública en 1987. Estos autores constataron que el 40% de los niños de 1-2 años presentaban un nivel protector de anticuerpos, mientras que menos del 20% presentaba anticuerpos antirrubéola y antiparotiditis. Frente a estas dos últimas enfermedades no se había vacunado y su prevalencia había permanecido estacionaria.

En los últimos años, a raíz de la epidemia de difteria ocurrida en los años noventa en los países del este de Europa, se han realizado numerosos estudios seroepidemiológicos en la población adulta de los países occidentales desarrollados, en los que la difteria ya lleva muchos años eliminada, con el fin de evaluar el riesgo de reintroducción de la enfermedad en dichos países. La prevalencia de individuos no protegidos frente a la difteria en la población adulta es del 30-40% en el Reino Unido, del 27% en Italia, del 52% en Alemania, del 57% en Suecia, del 36%

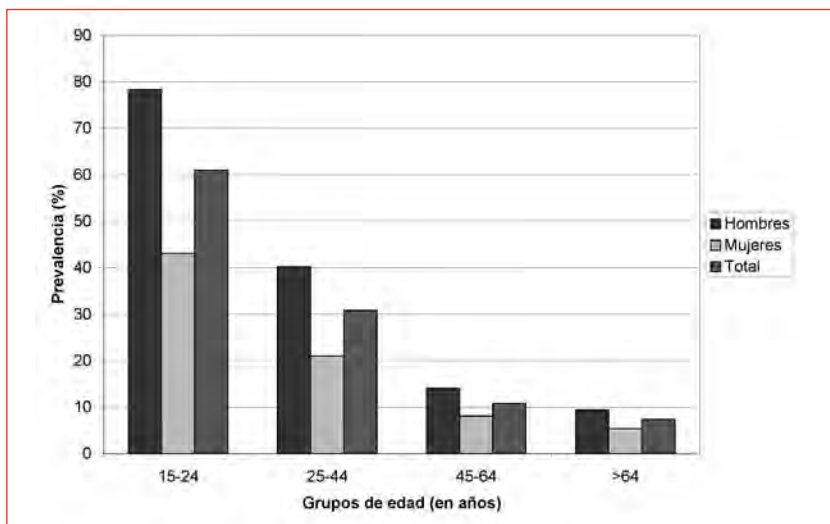
en Dinamarca y del 40% en Estados Unidos. En Cataluña un estudio realizado en 1996 puso de manifiesto que la prevalencia de anticuerpos antidifteria era del 26% mostrándose en la figura 3 su distribución por edad. Estos datos contrastan con una prevalencia muy elevada en la población escolar y ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar programas de revacunación en la población adulta.

**Figura 3. Prevalencia de anticuerpos antidifteria por grupos de edad. Cataluña 1996**



La inmunidad antitetánica es de origen exclusivamente vacunal, y la prevalencia de anticuerpos antitetánicos en la población depende de las coberturas vacunales (vacunación primaria y revacunación). Por esta razón, los estudios seroepidemiológicos del tétanos son, en esencia, estudios evaluativos. En Cataluña, un estudio seroepidemiológico realizado en 1996 mostró una prevalencia de anticuerpos antitoxina tetánica del 61% en el grupo de 15-24 años, que descendía hasta el 7,4% en el grupo de 65 o más años (figura 4). Se han observado prevalencias similares en poblaciones de características sociodemográficas semejantes, pudiéndose constatar una relación directa entre la prevalencia de anticuerpos antitetánicos y la incidencia y mortalidad por esta enfermedad.

**Figura 4. Prevalencia de anticuerpos antitetánicos por grupos de edad. Cataluña, 1996**



## Bibliografía

- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS et al. The changing epidemiology of hepatitis B infection in the United States. *JAMA* 1990; 263: 1218-1222.
- Aycock WL, Kramer SD. Immunity to poliomyelitis in normal individuals in urban and rural communities as indicated by the neutralization test. *J Prev Med* 1930; 4: 189-200.
- 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.
- Cellesi C, Zanchi A, Michelangeli C, Giovannoni F, Sansoni A, Rossolini GM. Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine* 1989; 7: 417-420.
- Christenson B, Bottiguer M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 227-233.



- Clarke M, Boustred J, Schild GC et al. Effect of rubella vaccination programme on serological status of young adults in United Kingdom. *Lancet* 1979; 1: 1224-1226.
- Clarke M, Seagroatt V, Schild GC et al. Surveys of rubella antibodies in young adults and children. *Lancet* 1983; 1: 667-669.
- Domínguez A, Vidal J, Plans P, et al. Measles immunity and vaccination policy in Catalonia. *Vaccine* 1999; 17: 530-534.
- Domínguez A, Brugera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Changes in the sero-epidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine* 2000; 18: 2345-2350.
- Giesecke J. *Modern infectious disease epidemiology*, 2.<sup>a</sup> ed. London: Arnold, 2002.
- Gold E, Fevrier A, Hatch MH et al. Immune status of urban children determined by antibody measurement. *N Engl J Med* 1973; 289: 231-234.
- Henderson RH, Sundaresan T. Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 253-260.
- Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 years. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 177-180.
- Lamb GA, Feldman HA. Rubella vaccine response and other viral antibodies in Syracuse children. *Am J Dis Child* 1971; 122: 117-121.
- Miller E, Rush M. Immunity to diphtheria in adults in England. *BMJ* 1994; 308: 598.
- Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E. Surveillance of antibodies to measles, mumps, and rubella by age. *Br Med J* 1988; 297: 770-773.
- Nauman P, Hagedorn HJ, Paatz R. Diphtherie-immunitat und ihre epidemiologische Bedeutung. *Dtsch Med Wschr* 1983; 108: 1090-1092.
- Paul JR, Riordan JT. Observations on serological epidemiology: antibodies to Lansing strain of poliomyelitis virus in sera from Alaskan Eskimos. *Am J Hyg* 1950; 52: 202-212.
- Peace-Brewer AL, Kane KL, Folds JD. Immune response and methods for detection of infectious diseases. En: Thomas JC, Weber DJ, eds.

- Epidemiologic methods for the study of infectious diseases. Oxford: Oxford University Press, 2001; 28-42.
- Salleras L, Bruguera M, Vidal J et al. Cambio en el patrón epidemiológico de la hepatitis A en España. *Med Clín (Barc)* 1992; 99: 87-89.
- Salleras I, Bruguera M, Vidal J, et al. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 640-644.
- Salleras L, Vidal J, Plans P, et al. Bajo grado de protección inmunitaria frente a la difteria en la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 692-695.
- Stroffolini T, de Crescenzo L, Giammanco A et al. Changing patterns of hepatitis A virus infection in children in Palermo, Italy. *Eur J Epidemiol* 1990; 6: 84-87.
- Stroffolini T, Franco E, Romano G et al. Hepatitis B virus infection in children in Sardinia, Italy. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 202-206.
- Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology beyond the basics*. Gaithersburg: Aspen Publications, 2000.
- Tobías MI, Miller JA, Clements CJ, Patel DC. The 1895 National Immunization Survey: hepatitis A. *N Z Med J* 1988; 101: 771-772.
- Varela LR, Black FL, Mendizábal-Morris CA. Tetanus antitoxin titers in women of childbearing age from nine populations. *J Infect Dis* 1985; 151: 850-853.
- Vidal J, Taberner JL, Plans P, Garrido P, Jiménez de Anta MT, Salleras L. Prevalencia de anticuerpos antitetánicos en la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 6-8.
- Weiss BP, Strassburg MA, Feeley JC. Tetanus and diphtheria immunity in an elderly population in Los Angeles county. *Am J Public Health* 1983; 73: 802-804.



## Capítulo 15

### BIOTERRORISMO Y VACUNAS

---

J. ANTONIO GÓMEZ-CAMPDERÁ  
Y FERNANDO DE JUAN MARTÍN

#### Introducción

Se conoce como bioterrorismo o terrorismo biológico, la utilización de agentes biológicos por grupos subversivos, con el fin de obtener objetivos políticos, y consiste en el empleo de sustancias químicas o microorganismos vivos (bacterias, virus u hongos), para crear la máxima destrucción en la población general.

Dichos agentes pueden ser organismos patógenos o toxinas. Los agentes patógenos son microorganismos causantes de enfermedades, como ántrax, peste, viruela, etc., o toxinas, entendiéndose como tales productos químicos o venenos, en ocasiones derivados de organismos vivos, como el gas mostaza.

En este capítulo nos referiremos a aquellos productos responsables de enfermedades, que se han usado como armas biológicas contra seres humanos. Su utilización se remonta a las diferentes guerras habidas en la humanidad, siendo los primeros hechos conocidos las guerras del Peloponeso y, desde entonces, se han empleado en una gran cantidad de contiendas locales o mundiales (Primera y Segunda Guerra Mundial, Vietnam, Guerra Irano-Iraquí, Guerra del Golfo, Yugoslavia, etc.).

Actualmente, muchos países pequeños y organizaciones terroristas no poseen los medios necesarios para conseguir armas nucleares que, además, son fáciles de detectar por los servicios de defensa de las grandes potencias mundiales. Sin embargo, sí pueden disponer de un amplio arsenal de armas químicas y biológicas, cuya obtención es mucho más económica, son difíciles de detectar por las grandes potencias y causan una gran destrucción; de hecho la Organización de las Naciones Unidas (ONU) dispone de datos suficientes para creer que son muchos los países que estudian y trabajan en la obtención de este tipo de armas.

William Webster, director de la Central Intelligence Agency (CIA), reportó, en 1989, que al menos 10 países eran sospechosos de fabricar armas biológicas. En 1995, según la Oficina de Asesoramiento de Asuntos Técnicos y las sesiones del Comité del Senado norteamericano, pasaron a ser 17, entre los que se incluyen: Irán, Irak, Libia, Siria, Corea del Norte, Taiwán, Israel, Egipto, Vietnam, Laos, Cuba, Bulgaria, India, Corea del Sur, Sudáfrica, China y Rusia.

## Microorganismos y sustancias implicadas

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a través de su Grupo de Trabajo de Planificación Estratégica, para la preparación y respuesta al terrorismo químico y biológico, clasifica las distintas armas biológicas, tanto organismos vivos como agentes químicos o toxinas, en tres categorías, según el riesgo que estos pueden suponer para la seguridad nacional (tablas 1 y 2).

- **Categoría A:** Armas biológicas de máxima prioridad, con riesgo elevado para la seguridad nacional.
- **Categoría B:** Agentes moderadamente fáciles de diseminar, causando de moderada morbilidad y baja mortalidad.

*Subclase B:* Pertenecen agentes patógenos transmitidos por el agua y los alimentos.

- **Categoría C:** Patógenos emergentes que pueden ser utilizados para su diseminación masiva en el futuro.

En la actualidad son 10 las enfermedades más frecuentes, producidas por bacterias, virus o toxinas, que suponen el mayor riesgo en la guerra bioterrorista (tabla 3):

**Tabla 1. Clasificación de los agentes de la guerra biológica y bioterrorismo (CDC)**

<b>Categoría A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facilidad de diseminación o transmisión de persona a persona</li> <li>- Causan elevada mortalidad</li> <li>- Gran impacto sobre la salud pública</li> <li>- Pánico en la población y alteración social</li> <li>- Requieren una preparación de salud pública</li> </ul>
<b>Categoría B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agentes moderadamente fáciles de diseminar</li> <li>- Causantes de moderada morbilidad y baja mortalidad</li> <li>- Requieren aumento específico de la capacidad diagnóstica de los laboratorios de salud pública e incremento de la vigilancia epidemiológica</li> </ul>
<b>Categoría C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patógenos emergentes que pueden ser utilizados para su diseminación masiva en el futuro</li> <li>- Fácil disponibilidad</li> <li>- Facilidad de producción y diseminación</li> <li>- Potencial para alta morbilidad y mortalidad y gran impacto en la salud pública</li> </ul>

## CARBUNCO

El agente causal es el *Bacillus anthracis*, bacilo grampositivo esporulado. Es el agente productor del carbunco o ántrax y se adquiere por contacto o inhalación de las esporas de las bacterias.

Carbunco es una enfermedad de los herbívoros, que afecta al ser humano sólo cuando éste entra en contacto con animales infectados o sus productos, o con esporas que contaminan materiales usados en el ambiente industrial o agrícola. También pueden ser transmitidos por ingesta de alimentos infectados, inhalación de esporas o, en caso de manipulación de las mismas, cuando son utilizadas de forma delictiva como arma biológica frente a personas.

Existen tres formas de manifestación clínica: cutánea, desarrolla la pústula maligna; respiratoria, la forma mas grave; y gastrointestinal, con diarreas sanguinolentas. Las esporas del carbunco pueden ser dispersadas en aerosol y utilizarse en la guerra biológica; al inhalarlas producen un cuadro de sepsis, fallo respiratorio y shock, después de una semana de incubación.

El tratamiento del carbunco inhalado es con penicilina y, en caso de resistencia, ciprofloxacino o doxiciclina. El tratamiento empírico

**Tabla 2. Clasificación de los agentes de la guerra biológica y bioterrorismo (CDC)**

<b>Categoría A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viruela</li> <li>- <i>Bacillus anthracis</i> (Carbunco)</li> <li>- <i>Yersinia pestis</i> (Peste)</li> <li>- <i>Tóxina Clostridium botulinum</i> (Botulismo)</li> <li>- <i>Francisella tularensis</i> (Tularemia)</li> <li>- Filovirus               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre hemorrágica de Ébola</li> <li>• Fiebre hemorrágica de Marburg</li> </ul> </li> <li>- Arenavirus               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lassa (Fiebre de Lassa)</li> <li>• Junin (Fiebre hemorrágica de Argentina) y virus relacionados</li> </ul> </li> </ul>
<b>Categoría B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Coxiella burnetti</i> (fiebre Q)</li> <li>- Brucellas (brucelosis)</li> <li>- <i>Burkholderia mallei</i> (<i>muermo</i>)</li> <li>- Alphavirus               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalomiелitis de Venezuela</li> <li>• Encefalomiелitis equina del este y oeste</li> </ul> </li> <li>- Toxina <i>Ricinus communis</i></li> <li>- Toxina <i>Clostridium perfringes</i></li> <li>- <i>Staphylococcus</i> enterotoxina B</li> </ul>
<b>Categoría Subclase B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Salmonella</i> species</li> <li>- <i>Shigella dysenteriae</i></li> <li>- <i>Escherichia coli</i> O157:H7</li> <li>- <i>Vibrio cholerae</i></li> <li>- <i>Cryptosporidium parvum</i></li> </ul>
<b>Categoría C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus Nipah</li> <li>- Hantavirus</li> <li>- Virus de fiebre hemorrágica por garrapatas</li> <li>- Virus de encefalitis por garrapatas</li> <li>- Fiebre amarilla</li> <li>- Tuberculosis multi-resistente</li> </ul>

**Tabla 3. Enfermedades con mayor riesgo en bioterrorismo**

<b>Enfermedades bacterianas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carbunco</li> <li>Peste</li> <li>Brucelosis</li> <li>Tularemia</li> <li>Fiebre Q</li> </ul>
<b>Enfermedades víricas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Viruela</li> <li>Encefalitis Equina Venezolana</li> </ul>
<b>Toxinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Botulismo</li> <li>Enterotoxina estafilocócica B</li> <li>Ricina</li> </ul>

para enfermedades transmitidas por aerosol, que no se sabe cual es el agente causal, debe incluir aminoglucósidos, tetraciclinas o fluoroquinolonas para cubrir carbunco, tularemia y peste.

**Vacunación.** Actualmente se dispone de una vacuna fabricada por el Instituto de Productos Biológicos de Michigan Empresa Bioport Corp, en Estados Unidos, con una efectividad probada del 93%. La vacuna AVA (Anthrax Vaccine Absorbed) consiste en una suspensión estéril producida a partir de filtrados libres de células de cultivo microaerófilos de una cepa avirulenta, no encapsulada, de *B. anthracis* (V770-NP1-R), procedente de un caso de infección bovina. El producto final, preparado a partir del filtrado estéril del fluido del cultivo, contiene proteínas (incluyendo el antígeno protector, proteína 83kDa, que se libera durante el periodo de crecimiento), cloruro de sodio al 0,85%, 25 u/ml de cloruro de bencetonio (como preservante) y 100 u/ml de formaldehído (como estabilizante). No contiene ninguna bacteria viva o muerta, está formulado para contener 1,2 mg de aluminio, incorporado como hidróxido de aluminio. Esta vacuna debe ser administrada por vía subcutánea, en 6 dosis de 0,5 ml a los 0, 2 y 6 meses, seguida de otras tres dosis a los 6, 12 y 18 meses, y en casos de persistir la exposición se darían dosis de recuerdos anuales. Ha demostrado una efectividad del 93% en la prevención del carbunco cutáneo y posiblemente el inhalatorio, aunque existen pocos estudios realizados. Tras más de 2 millones de dosis administradas, sólo se han observado 1.850 reacciones adversas, siendo en su mayor parte lesiones locales en el lugar de la inyección (20%), moderadas en el 3%, y severas en el 1%. En un trabajo realizado en 1962, esta vacuna demostró una eficacia del 92,5%, siendo también protectora frente a las formas pulmonares.

Entre sus indicaciones se incluyen todos aquellos trabajadores en contacto con productos que contengan esporas. En EE.UU., el CDC recomienda su administración en personal militar; trabajadores de la red de respuesta de laboratorio encargados del estudio de las muestras; y a los trabajadores dedicados a la descontaminación de los lugares donde se encuentran los microorganismos.

La vacuna inglesa derivada de la cepa Sterne se prepara de forma similar. En su composición contiene Antígeno Protector (AP) y Factor Letal (FL), se administra en 4 dosis subcutáneas de 0,5 ml, en las semanas 0, 3, 6 y 32, con recuerdos anuales. Dicha vacuna ha demostrado ser

inmunógena y eficaz en animales y seres humanos, si bien se desconoce la duración de su protección, estimándose que tras 2 inmunizaciones su protección puede perdurar durante 1-2 años.

En la actualidad existen en investigación nuevas vacunas llevadas a cabo por el US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID), (vacunas recombinantes con el gen AP clonado en gérmenes de baja patogenicidad; vacunas con cepas mutantes derivadas de la cepa Sterne; vacunas con antígeno AP purificado y con monofosforil-lipídico A como adyuvante; vacuna de Plasmido DNA que incorpora la porción inmunógena y biológicamente activa del AP). Todas ellas han demostrado ser protectoras frente a la exposición a aerosoles en cobayas, destacando entre ellas la vacuna con AP purificado, con mayor acción protectora que las vacunas actuales.

También se encuentra en investigación una vacuna en polvo contra el carbunco, que podría administrarse por vía nasal, ofreciendo una forma de protección más fácil y segura. Esta vacuna ha sido descrita por *Vences Sullivan*, químico de BD Technologies, en la Reunión Anual de la American Chemical Society en Filadelfia a finales de Octubre de 2004

## PESTE BUBÓNICA

El agente causal de la peste es un pequeño cocobacilo gram negativo pleomórfico de tinción bipolar llamado *Yersinia pestis*, perteneciente a la familia de las enterobacterias, que es capaz de invadir los órganos y la sangre del huésped. El período de incubación es de 2 a 6 días para la peste bubónica y de 2 a 4 días para la forma neumónica. Esta enfermedad ha cobrado un interés inusitado porque podría ser una arma bacteriológica para el terrorismo mundial.

La peste es una zoonosis de los roedores y sus pulgas que ocurre en muchas partes del mundo. El hombre se contamina por contacto con roedores salvajes o semi domésticos a través de pulgas infectadas. La transmisión interhumana de la peste bubónica es posible, ya que el hombre puede ser portador de un vector de la peste: la pulga *Pulex irritans*.

La sintomatología comienza, de forma brusca, a los 3-4 días del contacto con la bacteria, con hipertermia, escalofríos, malestar, astenia, cefalea y aparición de un bubón visible y palpable precedido de dolor e hipersensibilidad de la zona. A veces se asocia un cuadro séptico. En los



casos de peste neumónica primaria sigue una evolución fulminante, con un componente pulmonar mucho más pronunciado. El tratamiento es tanto más eficaz, cuanto más precoz se administre, con tetraciclina, sulfadiazina o cloranfenicol.

**Vacunación.** Antes de la Segunda Guerra Mundial se preparó una vacuna de cepas muertas con formol, como modificación de la vacuna realizada en 1897 por *Haffkine* muy reactogénica. Esta vacuna se desarrolló a partir de la cepa 195/P de *Y. pestis*, cepa virulenta aislada en la India, cuya utilización fue recomendada por el National Research Council Committee on Medical Research para el personal del ejército y de la armada de los EE.UU., vacunándose durante la Segunda Guerra Mundial más de 10.000 soldados y ninguno contrajo la peste, a pesar de su contacto en áreas de gran endemicidad. Sin embargo, esta vacuna no era útil frente a la adquisición de la enfermedad por aerosol, forma de contagio frecuente en caso de guerras biológicas, y además era muy reactogénica, efecto que aumentaba al administrar dosis posteriores (20%), lo que obligaba a la reducción del inóculo de 1 ml a 0,2 ml, lo que unido a la falta de respuesta serológica, en más del 7% de los sujetos vacunados, supuso el abandono de la fabricación y comercialización de la misma desde 1999.

Una nueva vacuna de células muertas fabricada por la Commonwealth Serum Laboratories (Parkeville Australia), conteniendo *Y. pestis* (cepa 195/P) muertas, que son resuspendidas en solución salina conteniendo el 0,5% de su peso de formol a una concentración de  $3 \times 10^9$  organismos/ml, fue administrada por vía subcutánea a adultos en 2 dosis de 0,5 ml, con un intervalo de 1-4 semanas. En niños de 6 meses a 2 años se utilizan 3 dosis de 0,1 ml con un intervalo de 1-4 semanas, con dosis de recuerdo a los 6 meses.

Vacunas vivas atenuadas de *Y. pestis* (cepa EV76) están recomendadas sólo a las personas que por su trabajo estén en contacto directo y continuado con roedores infectados, como los biólogos de centros de investigación, los agricultores o el personal de laboratorio que utilizan directamente *Y. pestis*.

## BRUCELOSIS

Esta enfermedad es una zoonosis, producida por un cocobacilo gram negativo, perteneciente a la familia de las enterobacterias, que

incluye *Brucella abortus*, *Brucella mellitensis*, *Brucella canis* y *Brucella suis*, siendo esta última la relacionada con el bioterrorismo.

El mecanismo de transmisión puede ser por ingesta de productos contaminados, a través de heridas en la piel, o por inhalación de sustancias en aerosol, vía respiratoria. El periodo de incubación de la enfermedad suele ser de 5 a 60 días pero puede durar varios meses. Se considera un agente potencial para el bioterrorismo desde 1950, debido a su alta contagiosidad, a su alto poder incapacitante y a la ausencia de transmisión persona a persona. La enfermedad se presenta con sintomatología similar a un cuadro gripal, lo que hace que la enfermedad sea de difícil diagnóstico y por lo tanto de tratamiento tardío.

**Vacunación.** Las vacunas son eficaces frente al ganado, pero su uso en humanos puede provocar la enfermedad, por lo que está contraindicada. Científicos del Instituto de Investigación Genómica, en colaboración con científicos del Virginia Tech, Centro de Enfermedades Animales del Departamento de Agricultura y del Walter Reed Army Institute of Research (EE.UU.), han determinado la secuencia genómica completa de la *Brucella sp.*, lo que podría acelerar la investigación para lograr la vacuna en humanos.

## TULAREMIA

Causada por la *Francisella tularensis*, bacteria Gram negativa que ataca a animales y, en ocasiones, al hombre. Se transmite por picadura de garrapatas o cualquier otro insecto infectado, contacto con roedores, conejos y liebres, consumir alimentos o aguas contaminadas e inhalar la bacteria. Su periodo de incubación dura de 3-5 días. Puede causar desde procesos asintomáticos o leves hasta cuadros sépticos, con un rápido desenlace fatal. Existen 6 formas clínicas diferentes: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, faríngea, tifoidea y neumónica. Se ha utilizado en la guerra biológica por diseminación en aerosol a altas dosis.

El tratamiento en adultos se basa en la utilización de doxiciclina o fluoroquinolonas. En pacientes pediátricos la droga de elección son los aminoglucósidos.

**Vacunación.** Existe una vacuna de virus vivos atenuados, derivados de una cepa avirulenta de *F. tularensis* (biovar, tipo B), usada en la protección de personal de laboratorio con bacterias y que en la actuali-

dad se encuentra bajo investigación por la Food and Drug Administration (FDA).

## FIEBRE Q

Zoonosis causada por la *Coxiella burnettii*, bacteria de distribución universal. Los principales reservorios de la enfermedad son ovejas y corderos. Los microorganismos son excretados a través de la leche, heces y orina de los animales infectados. Durante el parto son eliminados en gran cantidad con el líquido amniótico y la placenta.

*Coxiella burnettii* es resistente al calor, la sequedad y los desinfectantes comunes. Todo ello permite a la bacteria sobrevivir durante largas temporadas de tiempo en el medioambiente. Se ha utilizado en la guerra biológica por su capacidad incapacitante y su alta infectividad cuando se disemina en aerosol.

Tan solo la mitad de los sujetos infectados con *C. burnettii* desarrollan signos o síntomas clínicos de la enfermedad. Muchos de los cuadros de fiebre Q cursan con fiebre elevada, cefalea intensa, dolor generalizado, mialgias, confusión, sequedad de garganta, escalofríos, sudoración, tos seca no productiva, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o torácico, fiebre persistente durante 2-3 semanas y pérdida progresiva de peso. Entre el 30-50% de los pacientes sintomáticos pueden desarrollar neumonías. La mortalidad es menor del 1-2%.

**Vacunación.** Una vacuna frente a la fiebre Q ha sido desarrollada en Australia con un buen nivel de protección en trabajadores de ganado. También se ha desarrollado una vacuna para uso en animales, sin embargo, ninguna de estas dos vacunas se han comercializado en EE.UU.

## BOTULISMO

La neurotoxina botulínica es producida por el *Clostridium botulinum* que es un bacilo estrictamente anaerobio gram-positivo. Existen 7 diferentes serotipos de *C. botulinum* que se designan de la A a la G, cada uno de ellos produce una neurotoxina distinta. La mayor parte de los casos de botulismo son producidos por los tipos A, B y E.

La forma mas frecuente de botulismo ocurre por ingestión de alimentos que contienen neurotoxina ya preformada. El botulismo inhala-

do es raro, se ha observado en trabajadores de laboratorio que inhalan la toxina y en casos en los que se utiliza como agente en la guerra biológica o en el terrorismo.

La sintomatología clínica se caracteriza fundamentalmente por una parálisis flácida, de carácter simétrico y que desciende desde la cabeza a miembros superiores y tronco y finalmente a miembros inferiores.

La toxina botulínica es, potencialmente, un agente fácil de producir. Puede ser utilizado contaminando el agua o los alimentos, pero esta forma de difusión tiene sus limitaciones. El mayor poder bioterrorista se consigue por vía inhalatoria, por diseminación en la atmósfera de partículas de toxina. La sintomatología comienza a las 24 ó 36 horas y la enfermedad se manifiesta claramente antes del 5 día. La toxina no se absorbe a través de la piel indemne.

El tratamiento farmacológico mas útil es la administración de antitoxina botulínica que evita la progresión de la enfermedad y mejora la dificultad respiratoria en casos graves. La antitoxina neutraliza la toxina que no se han fijado todavía a las células del sistema nervioso, por lo que su mayor eficacia es en las primeras 24 horas.

**Vacunación.** En Estados Unidos existe una vacuna constituida por toxoide botulínico pentavalente (ABCDE). No está comercializada por la FDA y es controlada por el CDC que, bajo su supervisión, la utiliza en personal de alto riesgo, como trabajadores de laboratorio que están en contacto con el *C. botulinum* o sus neurotoxinas o, en caso de guerra bacteriológica o bioterrorismo, por personal militar en riesgo de exposición. Esta vacuna en su composición incluye formaldehído y otros componentes que la hacen muy reactógena. Ha sido utilizada en voluntarios de alto riesgo con un esquema de vacunación de tres dosis de 0,5 ml, a los 0, 2 y 12 semanas con un boosters anual. Tiene el inconveniente de reacciones locales importantes que son más intensas con las dosis de recuerdo.

Una vacuna recombinante pentavalente se encuentra en fase de investigación, mediante la expresión de un fragmento de la cadena pesada del toxina serotipo A en *Escherichia coli* y es capaz de proteger al ratón de la inoculación intraperitoneal de toxina botulínica A. Esta vacuna puede reemplazar a la anterior con la ventaja de tener menos efectos secundarios y ser mas barata. Recientemente, está en fase de experi-

mentación, una vacuna que puede ser adsorbida por vía aérea, gracias a un polipéptido que representa un tercio de la molécula de toxina que tiene capacidad inmunógena y carece de los efectos adversos de la toxina.

## VIRUELA

La viruela es una enfermedad de alta contagiosidad producida por un virus de la familia *Poxviridae* y perteneciente al género *Orthopoxvirus*. El último caso ocurrió en Senegal en 1977 y la OMS, que la considera una enfermedad erradicada desde 1980, aconsejó retirar los stocks de virus y que fueran almacenados exclusivamente en un laboratorio de EE.UU. y de la Unión Soviética. Probablemente, al disolverse esta última, se sospecha que científicos de la Federación Rusa habrían transportado muestras a otros países, concretamente Corea del Norte, Libia, Irak y Siria.

El contagio se produce fundamentalmente a través de las gotitas emitidas de la orofaringe por los individuos infectados, aunque también puede realizarse por contacto directo con las lesiones infectadas y con la ropa contaminada. El periodo de incubación es de 7 a 19 días.

El virus de la viruela es un arma biológica eficaz porque origina una elevada mortalidad cuando se disemina en aerosol y puede ser producida con facilidad en grandes cantidades. No existe ningún tratamiento específico y solo el cidofovir puede aportar algún beneficio.

Al erradicarse la enfermedad se dejó de vacunar y en 1983 se interrumpió su fabricación. Únicamente se siguió vacunado a los trabajadores de laboratorio expuestos a estos virus. El peligro de la utilización del virus de la viruela como arma biológica ha llevado a países como EE.UU. a promocionar la fabricación de vacunas. Actualmente los stocks de vacuna en poder de EE.UU. y Francia no son suficientes para combatir un ataque.

La profilaxis postexposición más eficaz es la utilización de la vacuna en los 3 a 4 días que siguen al contacto. La estrategia recomendada ante un ataque terrorista es el aislamiento de las personas y de los contactos inmunizados y su control por expertos especialmente preparados. De esta manera, se intenta crear un círculo de seguridad de personas inmunizadas alrededor de los expuestos que eviten la difusión de la enfermedad (“ring vaccination”).

**Vacunación.** En la época de erradicación de la viruela se utilizaron fundamentalmente cuatro vacunas: la New York City Board of Health (NYCBOH) utilizada en EE.UU., la Lister-Elstree en Europa, la EM63 en la Unión Soviética y la “Temple of Heaven” en China. La vacuna de EE.UU. es una vacuna liofilizada de virus vivos VACUNALES que no contienen virus de viruela, es fabricada por Laboratorios Wyeth con el nombre de Dryvax y deriva de la cepa NYCBOH. La vacunación en los niños se iniciaba al año de edad y la protección duraba hasta 5 a 10 años después de la inmunización. Sin embargo, prevenía las formas mortales hasta 30 años. La revacunación era recomendada cada 5 años y anualmente en zonas endémicas.

La vacuna tiene importantes efectos secundarios que había que asumir por la gravedad de la viruela y que se reducían con la utilización conjunta de gamma-globulina.

Actualmente, debido a los efectos adversos de la vacuna, al gran número de inmunocomprometidos en la población y a la escasa disponibilidad de la gammaglobulina específica, la vacuna solo se debe utilizar por las autoridades sanitarias competentes.

Están en investigación vacunas recombinantes a partir de diferentes cepas de virus vacunal: NYCBOH, WR, Copenhagen y Lister. Además, se están desarrollando cepas de poxvirus altamente atenuadas para vacunas recombinantes: la MVA procedente de la cepa Ankara, la NYVAC de la cepa Copenhagen, la TROVAC derivada de virus Fowlpox y la ALVAC de los Canarypox.

Recientemente se ha fabricado una nueva vacuna derivada de la cepa Acam, que tiene origen en la cepa NYCBOH, y se ha mostrado segura e inmunógena. Está disponible en EE.UU.

## ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

Es una enfermedad producida por un virus de la familia *Alphavirus* que se comporta como un agente incapacitante. Se transmite habitualmente a través de mosquitos aunque también es muy contagiosa cuando se disemina en aerosol. Después de la inhalación, los pacientes desarrollan un cuadro clínico caracterizado por fiebre elevada, escalofríos, cefaleas, mialgias y vómitos. Menos de un 4% presentan alteraciones neurológicas.

El diagnóstico se realiza por aislamiento del virus y por test serológicos. No hay tratamiento específico y sólo se pueden aplicar medidas de soporte.

**Vacunación.** Existen dos tipos de vacuna: la TC-83 y la C-84. La vacuna TC-83, que es una vacuna viva atenuada que ha sufrido 83 pases en cultivos celulares, tiene el inconveniente de su alta reactogenicidad (23%) y su escasa inmunogenicidad (82%). USAMRID la ha utilizado en individuos de riesgo. La vacuna C-84 está inactivada con el formol y deriva de la T-83, tiene pocos efectos adversos sistémicos y se utiliza fundamentalmente como dosis booster en no respondedores a la vacuna TC-83, obteniéndose buenas respuestas serológicas (90%). No está indicada en embarazada ni en diabéticos o en individuos con antecedentes familiares de diabetes.

La pauta de administración consiste en una dosis de 0,5 ml de T-83 y control serológico a los 4 meses, si el título de anticuerpos neutralizantes es menos de 1:20, se le administra una dosis de C-84. Se deben seguir los títulos anualmente en población de riesgo y si están por debajo de 1:20 se administrara una dosis de C-84.

Actualmente, está en investigación una vacuna recombinante V3526 con buenos resultados de reactogenicidad e inmunogenicidad y protege al ratón contra la inhalación del virus.

### ENTEROTOXINA ESTAFILOCÓCICA B (SEB)

Enterotoxina producida y excretada por el *Staphylococcus aureus*. Se comporta como un superantígeno que activa la interleukina del huésped e induce una respuesta adversa importante que se manifiesta desde una intoxicación alimentaria a un shock séptico.

La SEB es estable en aerosol y puede ser utilizada como arma biológica por vía inhalatoria y menos probablemente por vía digestiva contaminando el agua o alimentos. La inhalación produce un cuadro clínico incapacitante caracterizado por fiebre, mialgias, síntomas respiratorios y cefaleas. Los síntomas comienzan a las cuatro horas de la exposición.

El diagnóstico es difícil porque los test serológicos son poco sensibles e inespecíficos. Sin embargo, la toxina y sus metabolitos pueden detectarse en orina tras varias horas de la exposición y la toxina en moco nasal por ELISA y PCR.

No existe antitoxina y el tratamiento se reduce al de soporte.

**Vacunación.** Por el momento no existen vacunas. Se han utilizado en animales toxoide SEB inactivado con formol con resultados muy prometedores. Así mismo, ensayos recientes con una vacuna recombinante inactivada muestra que es protectora en primates contra una dosis letal aerosolizada de enterotoxina B.

## RICINA

Es un tóxico que se obtiene de los sobrantes de las semilla de la planta de ricino (*Ricinus communis*) cuando se procesa para fabricar aceite de ricino. Se comporta como tóxico celular y es probable que haya sido utilizada como arma biológica en el guerra de Iran-Irak en la década de 1980. La planta se encuentra distribuida por todo el mundo y la ricina es barata y fácil de extraer. Puede ser aerosolizada y disuelta en agua o alimentos. Por inhalación o inyección una dosis de 500 microgramos es capaz de matar a un adulto.

Los síntomas por inhalación comienzan a las 8 horas y se caracterizan por tos, dificultad respiratoria, náuseas, mialgias y dolor precordial. La muerte suele suceder a las 36 ó 48 horas después de la exposición, habitualmente por edema agudo de pulmón. Por ingestión aparece diarrea sanguinolenta, convulsiones, vómitos, alucinaciones, deshidratación importante, hematuria y fallo multiorgánico.

No hay tratamiento específico contra la ricina y solo se pueden realizar medidas de apoyo.

**Vacunación.** No hay vacunas efectivas contra la ricina. Se ha experimentado en animales con toxoide inactivado con formol y con vacunas de subunidades de la cadena A de ricina, que es la responsable del efecto tóxico, pero las dos vacunas tienen problemas de reactogenicidad. También se han valorado vacunas recombinantes, que en animales producen una respuesta humoral protectora con menos efectos secundarios.

## Bibliografía

Bioterrorismo y vacunas. Salleras 2ª Edic. Gestal JJ, Montes A, Figueras A, Takkouche B.



- Blazes DL, Lawler JV, Lazarus AA. When biotoxins are tools of terror. *Postgraduate Med* 2002; 112: 89-96.
- Boles JW, Pitt ML, LeClaire RD, Gibbs PH, Torres E, Dyas B, Ulrich RG, Bavari S. Generation of protective immunity by inactivate recombinant staphylococcal enterotoxin B vaccine in nonhuman primates and identification of correlates of immunity. *Clin Immunol* 2003; 108: 51-9.
- Caya JG, Agni R, Miller JE. *Clostridium botulinum* and the clinical laboratorian. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 653-62.
- CDC. Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response. *MMWR* 2000; 49(RR04): 1-14.
- CDC. Vaccina (smallpox) vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001. *MMWR* 2001; 50 (RR10): 1-25.
- Christ W, Stein H. Biological warfare. I. Anthrax, plsgue, tularaemia. *Med Monatsschr Pharm.* 2002;25(12):406-17.
- Cieslak TJ, Christopher GW, Kortepeter MG, Rowe JR, Pavlin JA, Culpepper RC, Eitzen EC Jr. Immunization against potential biological warfare agents. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;30: 843-50.
- Committee Infectious Disease (AAP). Smallpox Vaccine. *Pediatrics* 2002; 110: 841-5.
- Folio LR, Latí RL, Cochrum DS, Bills S, Younker MR. Initial experience with mass immunization as a bioterrorism counter measure. *J AM Osteopath Assoc.* 2004;104(6):240-6.
- Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, MacClain DJ et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411.
- Gómez Campderá JA, Álvarez Calatayud G, Rodríguez Fernández R. Guerras biológicas (químicas y bacteriológicas). En *Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en la urgencia pediátrica.* Edit G Alvarez Calatayud, I Manrique Martínewa, JA Gómez Campderá. Edit Drug Farma. 2002. Cap 15.26; 465-475.
- Greenfield RA, Bronze MS. Current therapy and development of the therapeutic options and treatment of diseases due to bacterial agents

od potential biowarfare and bioterrorism. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(2): 135-40.

Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, Voskuhl GW, Cornea P, Bronze MS. *Am J Med Sci*. 2002; 232(6): 299-315.

Horn JK. Bacterial agents used for bioterrorism. 2003; 4(3): 281-7.

Maddaloni M, Cooke C, Wilkinson R, Stout AV, Eng L, Pincus SH. Immunological characteristics associated with the protective efficacy of antibodies to ricin. *J Immunol* 2004; 172: 6221-8.

Nass M. The Anthrax vaccine program: an analysis of the CDC's recommendations for vaccine use. *Am J Public Health*. 2002;92 (5): 705-6.

Park JB, Simpson LL. Progress toward development of an inhalation vaccine against botulinum toxin. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 477-87.

Precision Analytical Laboratories, Aerotech Laboratories. Ricin: The next Biological terror agent? *J Environmental Health* 2004; 66: 32-3.



## Capítulo 16

### CONTROVERSIAS EN LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS. MITOS Y REALIDADES

ALFONSO DELGADO RUBIO

Se ha repetido insistentemente, es fácilmente objetivable y ha sido reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que las dos actuaciones que han cambiado la situación sanitaria mundial y que han contribuido de forma decisiva a mejorar la calidad de vida y a disminuir la mortalidad en los humanos han sido la potabilización del agua y las vacunas. En los países donde se aplican de forma sistemática los calendarios vacunales tienen elevadas coberturas las enfermedades prevenibles han sido erradicadas o su prevalencia ha sufrido una disminución extraordinariamente significativa (tabla 1). Paradójicamente cuanto más evidente es la importancia de las vacunas a nivel individual y colectivo, mayor es la preocupación por los efectos adversos que la aplicación de las mismas pueden comportar.

Se considera que las vacunas salvan la vida a unos 3 millones de niños cada año en el mundo y esta cifra podría incrementarse otro tanto, mejorando las coberturas y la difusión de las mismas.

Es lógico que una vez que estas enfermedades han sufrido este cambio epidemiológico gracias a las vacunas, la sociedad -cada vez más informada y exigente- se plantea los posibles efectos secundarios que puedan estar asociados a las inmunizaciones. No debemos olvidar que las vacunas constituyen un recurso sanitario muy singular ya que por

**Tabla 1. Declinar de enfermedades infecciosas prevenibles por vacunas en EE.UU.**

Enfermedad	Nº máximo casos/año	Casos en 1993	% Disminución
Difteria	296.939/1921	0	-100
Tétanos	1.560/1923	48	- 96,92
Tosferina	265.269/1934	6.586	- 97,52
Sarampión	894.134/1941	312	- 99,97
Poliomielitis	21.269/1952	3	- 99,99
Parotiditis	152.209/1968	1.692	- 88,89
Rubéola	57.686/1969	192	- 99,67
Rubéola connatal	20.000/1964-65	5	- 99,98

Fuente: CDC 1995 Immunization Conference.

una parte se administran a gran escala, a sujetos sanos y habitualmente en la edad infanto-juvenil. Esta es la razón por la cual los requisitos que se exigen a las vacunas, fundamentalmente en lo que se refiere a su seguridad, es muy superior al de los fármacos convencionales que se aplican a los enfermos que están dispuestos a sufrir molestias, incomodidades y a asumir efectos secundarios con el objetivo de alcanzar la curación.

No es extraño, por tanto, que determinados sectores de la población se planteen dudas respecto a posibles inconvenientes de las vacunas tal como lo hace con otros productos como pueden ser los alimentos transgénicos o las ondas electromagnéticas que plantean controversias en la sociedad de nuestro tiempo.

Aunque en la actualidad las vacunas que se aplican de forma sistemática han demostrado su eficacia y seguridad, teniendo en general una excelente inmunogenicidad y una reducida reactogenicidad, las vacunas como los fármacos (aunque en mucha menos medida que estos) pueden dar lugar a efectos indeseados o secundarios ya sean debidos a la propia composición de la vacuna o a una incorrecta administración, que pueden ocasionalmente producir acontecimientos adversos importantes.

A fin de evitar estos inconvenientes existen desde hace tiempo sistemas de vigilancia nacionales e internacionales que tienen como obje-

tivo registrar las posibles reacciones adversas a fin de garantizar la máxima seguridad en la administración de las vacunas.

## El desarrollo de las vacunas. Fase de experimentación

Hay que tener en cuenta que en el desarrollo de una vacuna, antes de su aprobación y comercialización, existen una serie de fases en las que se valora la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de la misma, durante un espacio de tiempo en torno a los 10-12 años (tabla 2), y una vez que se han superado los requisitos de seguridad y de eficacia se entra, tras la oportuna aprobación, en las fases de producción, comercialización y distribución.

**Tabla 2. Fases del desarrollo de una vacuna**

<b>Fase 1. Seguridad</b>	Viene valorada por dosis variables de la vacuna en un restringido número de voluntarios sanos
<b>Fase 2. Seguridad e inmunogenicidad</b>	Sobre la base de las informaciones derivadas de la fase 1 se planifican ulteriores estudios para valorar más ampliamente la seguridad de la vacuna y para evaluar su capacidad inmunológica. Esta fase implica a centenares de sujetos, representativos de la población "diana" para la cual se ha desarrollado la vacuna
<b>Fase 3. Seguridad, inmunogenicidad y eficacia</b>	Se trata de un estudio realizado sobre millares de individuos para asegurarse de que la vacuna previene contra la enfermedad y tiene muy escasa reactogenicidad
<b>Fase 4</b>	<b>Vigilancia post-comercialización</b> <b>Vacuna-vigilancia: activa y pasiva</b>

Una vez que la vacuna está disponible en comercio se inicia la fase 4, llamada también de *vigilancia post-comercialización*, en la que la aplicación a un número extraordinariamente elevado de sujetos permite detectar reacciones adversas raras, que han podido pasar desapercibidos en los estudios pre-clínicos previos.

La farmacovigilancia puede ser activa o pasiva. La *activa* se basa en un seguimiento activo de acontecimientos adversos aparecidos en una población definida de sujetos vacunados. Se trata de un procedimiento costoso que prevé la participación de los llamados centros y hospitales centinelas que pueden proporcionar una medida real del riesgo absolu-

to pero que no pueden poner de manifiesto reacciones raras o muy poco frecuentes. La farmacovigilancia *pasiva* se basa en la recogida espontánea de acontecimientos adversos en relación temporal con la administración de una vacuna reportados por personal sanitario, la industria o el público. Es un procedimiento más simple que no limita la información y que puede detectar incluso reacciones adversas raras. En cualquier caso la vigilancia post-comercialización no permite establecer de forma rotunda y definitiva una relación de causalidad entre la administración de la vacuna y la aparición de un acontecimiento adverso. Por este motivo para que un acontecimiento adverso pueda ser atribuido a una vacuna se deben de cumplir unas condiciones que se recogen en la tabla 3.

**Tabla 3. Condiciones necesarias  
(2 o más contemporáneamente) para que un acontecimiento  
adverso pueda ser atribuido a la vacunación  
(según la American Vaccine Safety Committee)**

1. Es conocida la relación temporal entre la suministración de la vacuna y la aparición del acontecimiento adverso (publicaciones científicas)
2. Es conocida la toxicidad o reactogenicidad de la vacuna
3. Es evidente la plausibilidad biológica de la asociación de un síndrome clínico específico con la administración de la vacuna
4. Los resultados del laboratorio confirman la asociación
5. El acontecimiento adverso se manifiesta cuando la vacuna viene administrada otra vez
6. Estudios clínicos controlados o estudios epidemiológicos demuestran un mayor riesgo de acontecimientos adversos entre los sujetos vacunados respecto a los no vacunados

En la tabla 4 se recogen las ventajas y los inconvenientes de los distintos tipos de estudios para analizar la relación de causalidad entre la vacunación y la aparición de acontecimientos adversos.

Con el objetivo de valorar de forma rigurosa la seguridad de las vacunas se han establecido programas específicos de vigilancia nacionales e internacionales que permiten recoger información contrastada y analizada por expertos. Sin embargo existe una diversidad de los programas nacionales de inmunizaciones en los niños, de los órganos que los gestionan, de los sistemas de seguimiento y de control de los acontecimientos adversos, en los distintos países.

**Tabla 4. Ventajas y límites de los diversos estudios para el análisis de la relación de causalidad entre vacunación y la aparición de acontecimientos adversos**

Tipo de estudio	Ventajas	Límites
<b>Caso reportado y serie de casos</b>	Comprenden la descripción clínica de uno o más casos según la experiencia del médico que lo ha observado. No están basados en ningún diseño de estudio.	No proporcionan información sobre la asociación causal entre vacunación y efecto adverso. No es posible saber cuantos vacunados no han tenido el acontecimiento adverso ni la distribución del acontecimiento adverso en los no vacunados.
<b>Estudios ecológicos o de correlación</b>	Sencillos de realizar en presencia de datos rutinarios. Permiten examinar tendencias temporales por muchos años. Pueden ser aplicados a los datos de vigilancia.	Falta información sobre la asociación entre vacunación y acontecimientos adversos en el individuo concreto. No es posible distinguir el efecto de eventuales factores de confusión. El estudio de las tendencias históricas está fuertemente condicionado por eventuales modificaciones del sistema de vigilancia.
<b>Estudio caso-control</b>	Relativamente factible. Son útiles, especialmente cuando se quieren evaluar eventos raros. Partiendo de una población de casos que han sufrido acontecimiento adverso pueden organizarse reclutando centros clínicos especializados	Pueden estar sujetos a distorsión sobre todo cuando faltan informaciones certificadas sobre la referida vacunación.
<b>Estudio cruzado</b>	Son particularmente útiles cuando la vacunación es universal y es difícil identificar un grupo de no vacunados.	Tratándose de una confrontación entre dos periodos de exposición en el mismo individuo es difícil discriminar el acontecimiento adverso de los eventuales factores de confusión cuando estos cambian en el tiempo.
<b>Estudios de cohorte</b>	Fiables. La reconstrucción de las cohortes del individuos vacunados permite el cálculo de las verdaderas tasas de incidencia.	Largos y costosos, especialmente si se trata de acontecimientos adversos y a largo plazo son impracticables.
<b>Ensayos clínicos experimentales</b>	Son los estudios más informativos. La calidad de las informaciones obtenidas deben considerarse como referencia.	Muy difíciles y costosos. Presentan problemas éticos. Se trata de aprovechar los ensayos de valoración de la eficacia para valorar también la seguridad de los productos en estudio.

Tomada de Tozzi AE et al (2002).

En la Unión Europea la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) permite un rápido intercambio de información en materia de efectos colaterales y seguridad de los medicamentos incluidas las vacunas, cuyos informes y recomendaciones deben ser conocidos y aplicados.

## Mitos y realidades en relación con las Vacunas

A lo largo de los últimos años distintos grupos antivacunas, incluso médicos, biológicos, etc. han desarrollado una actividad que consideramos nefastas tratando de desacreditar las inmunizaciones, que han tenido mayor o menor repercusión en los distintos países. A fin de dar una versión científica y contrastada respecto a estas actitudes hay que analizar una serie de controversias que se han producido en estos últimos tiempos:

### 1. CONTROVERSIAS EN LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Las vacunas contienen además de los compuestos antigénicos correspondientes (virus atenuados o muertos, proteínas virales purificadas, toxinas bacterianas inactivadas, polisacáridos bacterianos, etc.) otras sustancias tales como conservantes, adyuvantes y aditivos, así como cantidades residuales de otros productos utilizados en su manufacturación como formaldehído, antibióticos, proteínas de huevo y proteínas de levadura, cuyos posibles efectos adversos vamos a analizar seguidamente de forma somera.

#### 1a. Conservantes

*Los conservantes* se utilizan para evitar la contaminación bacteriana o fúngica de las vacunas. Una serie de “accidentes” que dieron lugar a graves complicaciones infecciosas llevaron a incluir conservantes especialmente en los viales multidosis de vacunas. En la actualidad existen tres conservantes aprobados por la Food and Drugs Administration (FDA): el *fenol*, el *2 fenoxietanol* y el *tiomersal* o *timersal*. En la tabla 5 se recogen los conservantes presentes en las vacunas aprobadas en EE.UU. en 2003 y en la tabla 6 las vacunas utilizadas en España que contienen tiomersal. De todos estos conservantes el que más preocupa es el tiomersal, que contiene mercurio por la experiencia de lo que vino a llamarse “enfermedad de Minamata” como por los problemas que el mer-



**Tabla 5. Conservantes presentes en las vacunas aprobadas en EE.UU. (2003)**

Conservantes	Vacuna	Nombre comercial	Compañía	Cantidades/ dosis
2- fenoxietanol	VPI	IPOL	Sanofi Pasteur MSD	2,5 mg
	DTPa	Daptacel	Sanofi Pasteur MSD	3,3 mg
	DTPa	Infanrix	GSK	2,5 mg
	Hepatitis A	Havrix	GSK	2,5 mg
	Hepatitis A y B	Twinrix	GSK	5,0 mg
	DTPa-VPI-VHB	Pediarix	GSK	2,5 mg
Fenol	Neumocócica polisacárida	Pneumovax 23	Merck and Co	1,25 mg
	Salmonella typhi	TYPHIM VI	Sanofi Pasteur MSD	1,25 mg
Timerosal	Gripe	Flu Shield	Wyeth	0,025 mg
	Gripe	Fluzone	Sanofi Pasteur MSD	0,025 mg
	Difteria-Tétanos	DT (pediatric)	Sanofi Pasteur MSD	0,025 mg
	Neumocócica polisacárida	Pneu-Immune23	Wyeth	0,050 mg
	Meningocócica	Menomune	Sanofi Pasteur MSD	0,025 mg
	V. encefalitis japonesa	JE-Vax	Sanofi Pasteur MSD	0,007 mg

Tomada de Offitt PA et al. (2003).

**Tabla 6. Vacunas que contienen tiomersal existentes en España**

Vacuna	Nombre comercial	Compañía	Cantidades/ dosis de 0,5 mL
DTPe	DTP Merieux	Sanofi Pasteur MSD	< 0,05 mg*
	Trivacuna	Leti	< 0,05 mg*
DPTe-HB	Tritanrix-Hepatitis B	GSK	25 mcg
HB	Engerix B	GSK	< 0,05 mg*
Difteria-Tétanos	Anatoxal Di Te	Berna	0,05 mg*
	Divacuna DT	Leti	0,05 mg*
Tétanos	Anatoxal Te	Berna	0,05 mg*
	Toxoide tetánico	Leti	0,05 mg*
Tétanos-difteria (d)	DiTavax	Sanofi Pasteur MSD	< 0,05 mg*
Neumocócica 23v	Pnu-Immune	Wyeth	0,05 mg*
Gripe	Fluarix	GSK	0,05 mg*
	Imuvac	Solvay	0,05 mg*

Tomada de Offitt PA et al. (2003). \*Trazas.

curio causó en la población rural iraquí a principios de los años 70 en los que la población sufrió una intoxicación por consumir pan elaborado con trigo tratado con metalmercurio, lo que originó más de 6.000 hospitalizaciones y 450 fallecimientos reconocidos. Sin embargo debemos recordar que la cantidad de mercurio que contienen las vacunas es muy pequeña, en general entre 0,025-0,05 mg/dosis. A pesar de esto existe una gran preocupación respecto a las consecuencias y efectos tóxicos que pudiera tener esta “contaminación” en el organismo y aunque las consecuencias detectadas son mínimas y se concretan en reacción cutáneas locales de hipersensibilidad, se trata más bien de una preocupación que no debe crear ningún tipo de alarma aunque lo ideal es ir evitando que el tiomersal sea un componente presente en las vacunas. A este respecto la FDA, en 1997, planteaba la necesidad de disponer de un listado de fármacos y de alimentos a los que se les hubiese añadido mercurio en su composición y de practicar análisis cuali-cuantitativos de estos compuestos. Posteriormente la FDA ha requerido a las empresas productoras de vacunas para proporcionar información detallada respecto al contenido de tiomersal en sus productos. Aunque los estudios realizados no han puesto de manifiesto más que las leves reacciones locales ya comentadas, la FDA insiste en la necesidad de reducir al máximo y a ser posible eliminar completamente el tiomersal en las vacunas, aunque no sea más que como medida preventiva.

En el mismo sentido se ha manifestado la EMEA y la OMS al proponer la eliminación del tiomersal sustituyéndolo por otro conservantes, aunque será necesario llevar a cabo estudios en relación con la seguridad y la eficacia de las vacunas que no contengan mercurio. Mientras tanto se deben seguir utilizando vacunas que contengan tiomersal, tratando de evitar alarma social la cual puede repercutir negativamente en las coberturas vacunales.

La preocupación por el efecto tóxico del mercurio en el organismo se deriva de la afectación neurológica que este metal puede ocasionar, en dosis elevadas, en el sistema nervioso central especialmente en los primeros estadios de maduración. Sin embargo no hay razones para tratar de relacionar la presencia de tiomersal en algunas vacunas y posibles trastornos del desarrollo psicomotor o con déficit de atención-hiperactividad en niño.

### 1b. Adyuvantes

Las sales de aluminio (hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y sulfato de aluminio) son los únicos adyuvantes aprobados en EE.UU. Inicialmente se consideró que estas sales tenían un efecto “depot” y que retardaban la eliminación del antígeno del punto de inoculación. Sin embargo, posteriormente, se comprobó que estos adyuvantes incrementan la inmunogenicidad a través de otros mecanismos: activando las células presentadoras de antígeno, induciendo la producción de citoquinas, de complemento, etc.

El aluminio es un adyuvante seguro y no debemos olvidar que hay otras fuentes de aluminio en la naturaleza, en el aire, agua, en los alimentos, en las leches de fórmula, etc. En la tabla 7 se recogen distintas vacunas aprobadas en EE.UU., que contienen sales de aluminio.

**Tabla 7. Adyuvantes (sales de aluminio) presentes en las vacunas. Aprobadas en EE.UU. (2003)**

Adyuvante	Vacuna	Nombre comercial	Compañía	Cantidades/ dosis de 0,5 mL
<b>Hidroxido de aluminio</b>	DTPa	Infanrix	GSK	≤ 0,625 mg
	Hepatitis A	Havrix (pediátrica)	GSK	0,25 mg
		Vaqtta (pediátrica)	Merck and Co	0,225 mg
	Hepatitis B	Engerix	GSK	0,25 mg
	Hib	Ped Vax Hib	Merck and Co	0,225 mg
	Hepatitis A y B	Twinrix	GSK	0,45 mg(*)
	DTPa-VPI-HB	Pediarix	GSK	≤ 0,85 mg(*)
<b>Fosfato de aluminio</b>	Neumo-conjugada	Prevnar	Wyeth	0,125 mg
	Td (adulto)	-	MDPH (**)	0,45 mg
	DTPA	Daptacel	Sanofi Pasteur MSD	0,33 mg
<b>Sulfato de aluminio</b>	DTPa	Tripedia	Sanofi Pasteur MSD	≤ 0,17 mg
	Td (adulto)	-	Sanofi Pasteur MSD	0,28 mg
	Hib-HB	Comvax	Merck and Co	0,225 mg
	HB	Recombivax HB	Merck and Co	0,5 mg

(\*) contiene hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio.

(\*\*) MDPH: Massachusetts Department of Public Health

Tomada de Offitt PA et al. (2003).

### **1c. Aditivos**

Los aditivos se utilizan para estabilizar las vacunas en condiciones adversas de temperatura. Estos aditivos o estabilizantes incluyen: *azúcares* (lactosa, sacarosa), *aminoácidos* (glicina, sal monósido de ácido glutámico) y *proteínas* (gelatina o seroalbúmina humana). La utilización de aditivos proteicos pueden dar, en principio, tres posibles consecuencias: 1) la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato que son una rara consecuencia de las vacunas que contienen gelatina; 2) la posibilidad teórica de que la albúmina humana puede contener agentes infecciosos y 3) la posibilidad teórica de que los productos derivados de los bovinos usados en las vacunas puedan contener el agente (priones) asociado con la encefalopatía espongiiforme bovina (mal de las vacas locas).

#### **1. Hipersensibilidad a la gelatina**

En 1993, Kelso y col. reportaron en California, el caso de una chica de 17 años que desarrolló una rinorrea profusa, urticaria, edema laríngeo, mareo y una tensión arterial de 70/50, a los cinco minutos de recibir la vacuna triple vírica (SRP). La sintomatología se resolvió tras la administración de epinefrina y difenhidramina.

Posteriormente la paciente declaró que le pasaba algo parecido cuando comía gelatina y estudios ulteriores demostraron que el único componente de la vacuna al que la paciente era alérgica era la gelatina.

Antes de 1993, las reacciones de hipersensibilidad tipo inmediata a la vacuna triple vírica se atribuían a una alergia a las proteínas del huevo y se basaba en que los componentes de sarampión y parotiditis se cultivaban en células embrionadas de pollo. Sin embargo la mayor parte de los pacientes con hipersensibilidad a la triple vírica no son alérgicos al huevo.

Estudios en Japón confirmaron los datos de Kelso y cols y esta hipersensibilidad a la triple vírica era 20 veces más frecuente en Japón que en EE.UU. Esto se puede explicar porque la DTPa comercializada en Japón contiene gelatina y la producida en EE.UU., no la contiene y porque el tipo de gelatina utilizada en Japón no está hidrolizada y esto hace que la gelatina de elevado peso molecular (>100.000Da) se convierta en gelatina de bajo peso molecular (entre 2000-5000 Da), la cual es menos probable que estimule la IgE específica. Cuando los fabricantes japone-

ses eliminaron la gelatina de la DTPa e hidrolizaron la gelatina presente en la triple vírica (SRP) la incidencia de reacciones de hipersensibilidad inmediata observadas, disminuyó de forma espectacular y se hizo semejante a la observada en EE.UU.

Aunque la incidencia de anafilaxia por gelatina es muy baja, aproximadamente 1 caso por cada 2 millones de dosis, es un hecho que hay que tomar en consideración. En la tabla 8 se recoge la lista de vacunas que contienen gelatina que es de origen porcino.

Como ocurrió en el caso de Kelso y cols. es frecuente que pacientes con reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina tengan una historia de alergia a los alimentos que contienen gelatina y esto se explica en parte por una reacción cruzada entre la gelatina bovina utilizada en muchos alimentos y la gelatina porcina utilizada en las vacunas, por lo que es útil preguntar por este tipo de intolerancia o alergia a los receptores de vacunas que contienen gelatina antes de su administra-

**Tabla 8. Vacunas que contienen gelatina aprobadas en EE.UU. (2003)**

Vacuna	Nombre Comercial	Compañía	Cantidades gelatina (por dosis)
DTPa	Tripedia	Sanofi Pasteur MSD	0,0015 mg
Gripe	Fluzone	Sanofi Pasteur MSD	0,025 mg
Sarampión	Attenuvax	Merck and Co	14,5 mg
Parotiditis	Mumpsvax	Merck and Co	14,5 mg
Rubéola	Meruvax II	Merck and Co	14,5 mg
Sarampión, Rubéola	MRVAX II	Merck and Co	14,5 mg
Parotiditis, Rubéola	Biavax II	Merck and Co	14,5 mg
S/R/P	MMR II	Merck and Co	14,5 mg
Varicela	Varivax	Merck and Co	12,5 mg
Rabia	Rabavert	Chiron	< 12 mg
Encefalitis japonesa	JE-Vax	Sanofi Pasteur MSD	0,5 mg

Tomada de Offit PA et al. (2003).

ción, para bien, evitar poner la vacuna o para hacerlo en condiciones de seguridad que permitan tomar medidas terapéuticas eficaces en el caso de que se produzca una grave reacción anafiláctica.

### *2. Riesgo de agentes infecciosos en la albúmina sérica humana*

Algunas vacunas víricas (antisarampión, antirubéola, triple vírica) de determinadas compañías contienen pequeñas cantidades de seroalbúmina humana (0,3 mg/dosis); dado que la albúmina humana se obtiene de sangre humana, hay un riesgo teórico de que pudiera contener agentes infecciosos. Sin embargo la FDA señala que se obtiene de donantes seleccionados sin factores de riesgo y que en la manufacturación se elimina la posible transmisión de los virus conocidos. El resultado es que no se ha producido transmisión de enfermedades virales con el uso de seroalbúmina humana.

### *3. Riesgo de transmisión de la enfermedad de las vacas locas*

La enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ) es debida a un agente infeccioso (partículas infecciosas proteináceas o priones) que también causa encefalopatía en otros mamíferos como las vacas EEB (encefalopatía espongiiforme bovina), y los corderos (scrapie). Entre 1995-97 una nueva variante de ECJ (vECJ) en humanos se describió en el Reino Unido tras un brote de encefalopatía espongiiforme bovina en vacas. Esto hizo que se pensara que las personas que se habían alimentado con animales con EEB pudieran desarrollarla la vECJ y distintos estudios así lo demostraron.

Las vacunas contienen reagentes que derivan de las vacas (gelatina, glicerol, enzimas, suero, aminoácidos). Por este riesgo, teórico al menos, la FDA prohibió utilizar materiales derivados de vacas, procedentes de países que tenían ganado infectado con EEB y esto creó una evidente alarma social por el riesgo de que las vacunas pudieran transmitir esta enfermedad. Sin embargo se puede asegurar que las vacunas no pueden causar la variante de ECJ, ya que 1) los priones se detectan en el cerebro, médula espinal y retina de las vacas con EEB y no en la sangre ni en otros órganos, por otra parte el suero no contiene priones, de hecho la ECJ no se transmite a través de la sangre o de productos sanguíneos; 2) los priones no se detectan en el tejido conjuntivo de las vacas con EEB, por lo que la gelatina obtenida de hervir las pezuñas o la piel de cerdos y vacas es improbable que contenga priones.

Tanto los estudios realizados en Australia como los informes de la FDA declaran que el riesgo de contaminación a través del suero de terneros usados para elaborar distintas vacunas es insignificante y el beneficio de vacunar a los niños supera ampliamente el riesgo remoto teórico de padecer una ECJ. Por otra parte a pesar de que cada año se administran en el mundo millones de dosis de vacunas, nunca se ha señalado un caso de ECJ relacionado con esta administración. Además no se ha demostrado la transmisión de ECJ por sangre o productos sanguíneos a pesar del amplio uso de la hemoterapia. De hecho, de 158 receptores de sangre procedente de 14 donantes que desarrollaron la ECJ, ninguno de los transfundidos contrajo la enfermedad, por lo que el riesgo de transmitir esta enfermedad a través de sangre o de vacunas es solo teórico.

### ***1d. Residuos del proceso de fabricación de las vacunas***

Dentro de estos podemos considerar los agentes inactivantes, antibióticos y residuos celulares.

#### ***1. Agentes inactivantes***

Los agentes inactivantes suprimen la virulencia del agente infeccioso manteniendo su inmunogenicidad. Un agente inactivante es el *formaldehído* el cual se utiliza para inactivar el virus de la gripe, poliovirus y las toxinas de difteria y tétanos; la *B-propiolactona* que se utiliza para inactivar el virus de la rabia; el *glutaraldehído* que se usa para inactivar las toxinas contenidas en la vacuna antipertussis acelular.

El formaldehído en altas concentraciones puede dañar el ADN y causar lesiones cancerosas en las células “in vitro” y pequeñas cantidades ( $\leq 0,1$  mg) de este producto están presentes en algunas vacunas (tabla 9). Sin embargo el formaldehído no produce cáncer ni en humanos ni en animales expuestos a altas concentraciones y de forma prolongada a este producto.

#### ***2. Antibióticos***

Algunas vacunas contienen antibióticos para prevenir la contaminación bacteriana durante el proceso de manufacturación. Dado que algunos antibióticos pueden causar reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato, algunos padres sienten preocupación porque la presencia de antibióticos en las vacunas pueden originar reacciones adversas. Sin embargo los antibióticos que más habitualmente dan lugar a este

**Tabla 9. Vacunas que contienen formaldehído aprobadas en EE.UU. (2003)**

Vacuna	Nombre Comercial	Compañía	Cantidades formaldehído (por dosis)
Td (adulto)	-	MDPH	< 0,1 mg
DTPa	Daptacel	Sanofi Pasteur MSD	≤ 0,1 mg
	Infanrix	GSK	< 0,1 mg
	Tripedia	Sanofi Pasteur MSD	≤ 0,1 mg
DTPa-HB-VPI	Pediarix	GSK	≤ 0,1 mg
Hepatitis A	Havrix	GSK	≤ 0,05 mg
	Vaqa	Merck and Co	≤ 0,0008 mg
Hepatitis A y B	Twinrix	GSK	≤ 0,1 mg
Hib-HB	Comvax	Merck and Co	≤ 0,0002 mg
Polio	IPOL	Sanofi Pasteur MSD	≤ 0,1 mg
Encefalitis japonesa	Je-Vax	Sanofi Pasteur MSD	≤ 0,1 mg

Tomada de Offit PA et al. (2003).

tipo de reacción (penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas), no son los que están presentes en las vacunas.

Los antibióticos presentes en las vacunas suelen ser: neomicina, estreptomina, polimixina B, clortetraciclina, anfotericina B. Solo en algunas vacunas hay cantidades detectables de neomicina (tabla 10) que no son capaces de producir reacciones de hipersensibilidad inmediata.

### 3. Residuos celulares. a) proteínas de huevo

La alergia al huevo se da en el 0,5% de la población y en el 5% de los niños atópicos. Dado que las vacunas de la gripe y de la fiebre amarilla se cultivan en el saco atlantoideo de los embriones de pollo, las proteínas del huevo están presentes en el producto final. Cantidades residuales de proteínas de huevo encontradas en la vacuna antigripal (0,02-1mg/dosis) son suficientes para dar lugar a reacciones alérgicas graves e incluso mortales en niños con alergia grave al huevo. Desgraciadamente los niños con alergia grave al huevo suelen tener otras enfermedades



**Tabla 10. Vacunas que contienen neomicina aprobadas en EE.UU. (2003)**

Vacuna	Nombre comercial	Compañía	Cantidad (por dosis)
<b>Sarampión</b>	Attenuvax	Merck and Co	0,025 mg
<b>Parotiditis</b>	Mumpsvax	Merck and Co	0,025 mg
<b>Rubéola</b>	Meruvax II	Merck and Co	0,025 mg
<b>Triple vírica</b>	MMR II	Merck and Co	0,025 mg
<b>Rabia</b>	Imovax	Sanofi Pasteur MSD	< 0,15 mg

Tomada de Offitt PA et al. (2003).

alérgicas como asma que requieren protección y profilaxis frente a la gripe y en este caso se deberían vacunar con especial cuidado.

Las vacunas contra el sarampión y contra la parotiditis se propagan en cultivos celulares de fibroblastos de embrión de pollo. Sin embargo la cantidad de proteínas de huevo, residuales, encontradas en estas vacunas es 500 veces más baja que las que se encuentran en la vacuna antigripal. Los niños con alergia grave a las proteínas de huevo o alergia leve y asma asociada deben ser vacunados en centros especializados bajo control médico.

*b) proteínas de levadura:* las vacunas contra la hepatitis B contienen proteínas de levaduras *saccharomyces cerevisiae* (levadura de los panaderos). Por ejemplo Engerix-B de GSK contiene  $\leq 5\text{mg/mL}$  y Recombivax HB de Merck and Co contiene  $\leq 1\text{mg/mL}$  de proteínas de levadura.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata en 1 de cada 600.000 vacunas, contra la HB, administradas. Sin embargo no se ha detectado IgE específica frente a levadura por lo que el riesgo de anafilaxia tras recibir una vacuna con este contenido es más teórico que real.

## 2. VACUNACIÓN FRENTE A HEPATITIS B Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Algunos estudios han tratado de establecer una relación entre la vacunación contra la hepatitis B y la aparición de esclerosis múltiple.

Concretamente en Francia algunos autores trataron de relacionar un incremento de casos de esclerosis múltiple con campañas vacunales contra la hepatitis B llevadas a cabo en adolescentes. Las publicaciones que daban soporte a esta hipótesis eran algunas series de casos y algunos estudios caso-control. Sin embargo cuando se hizo un análisis crítico de estos trabajos no se pudo establecer ningún tipo de relación entre esta vacunación y la mencionada enfermedad. Posteriormente se ha llevado a cabo un diseño cruzado en el que participaban pacientes con esclerosis múltiple. En este estudio se confrontaban los periodos previos a la vacunación con los inmediatamente sucesivos en los mismos pacientes. Se trataba de buscar si en el periodo post-vacunal hubieron más recaídas respecto al periodo previo a la administración de la vacuna. El estudio, basado en 643 pacientes, mostró una frecuencia de recaídas del 0,6% en el periodo postvacunal frente al 0,9% inmediatamente previo a la vacunación. Otro estudio caso-control fue realizado sobre una población de personal de enfermería. Con el mismo se trataba de verificar si la frecuencia de esclerosis múltiple era mayor en las personas vacunadas respecto a las no vacunadas. Este estudio ha permitido incluir 318 enfermas con esclerosis múltiple y 1590 mujeres sanas. Tampoco en este estudio se pudo establecer una correlación entre la vacuna y la esclerosis múltiple. Distintos informes y estudios de Comités de Expertos de organismos internacionales (OMS, etc.), han llegado a las mismas conclusiones por lo que no tiene sentido relacionar la vacunación de la hepatitis B con la esclerosis múltiple ni con ningún otro trastorno neurológico.

### **Vacuna triple vírica (SRP), autismo y enfermedad inflamatoria intestinal**

La vacuna triple vírica fue inicialmente imputada de dar lugar a meningitis aséptica, convulsiones y daño neurológico. Esto llevó a abandonar la cepa Urabe Am 9 del componente del Parotiditis por otras presumiblemente más seguras.

Posteriormente Wakefield y cols. en el Royal Free Hospital de Londres reportaron en 8 de 12 niños ingresados por manifestaciones intestinales e hiperplasia intestinal linfoide asociadas con trastornos del comportamiento, especialmente autismo, y dado que este cuadro se puso de manifiesto poco después de recibir la vacuna triple vírica o la antisarampión plantearon la hipótesis, sugerida por los padres, de que la

vacuna podría haber sido responsabilidad de la misma.

Estas dudas crearon en el Reino Unido una importante alarma social entre los familiares lo que llevó emparejado una caída de las coberturas vacunales de la triple vírica que en algunas zonas del país cayeron por debajo del 70% lo cual supone una significativa falta de protección y la reaparición de estas enfermedades ya que la OMS recomienda una cobertura mínima del 90%.

Aunque los trabajos de Wakefield dieron lugar a un debate muy marcado, diversos estudios han puesto de manifiesto que sus iniciales conclusiones no se han confirmado posteriormente. En Junio de 1999 Taylor y cols. han publicado un estudio sobre 500 niños afectos de autismo en el que se demuestra que no existe correlación causal con la vacuna triple vírica. Por otra parte en 1.800.000 niños vacunados en Finlandia desde 1982 a 1996 también se contradice la hipótesis de Wakefield respecto a la posible asociación de vacuna SRP-enfermedad inflamatoria intestinal y autismo.

Finalmente un trabajo de Madsen y cols. de 2002, sobre más de 500.000 niños nacidos en Dinamarca entre 1991 y 1998, de los cuáles el 80% vacunados con la triple vírica y el restante 20% no vacunados, ha demostrado que el riesgo de padecer autismo es el mismo entre los vacunados que entre los no vacunados.

Recientemente la EUSAFEVAC, organismo europeo para el estudio de la seguridad de las vacunas, está evaluando 33 estudios y los resultados preliminares exculpan a la vacuna triple descartando su relación ya sea con el autismo como con la enfermedad inflamatoria intestinal.

## Vacuna antitos ferina

La tos ferina, junto al sarampión y al tétanos constituyen enfermedades frecuentes y graves, especialmente en niños pequeños, en países en desarrollo. Concretamente la tos ferina es una enfermedad que en el 15% de los niños menores de 6 meses se complica con neumonía y que el 0,1-4% presentan graves secuelas neurológicas. Por otra parte es una enfermedad que puede durar meses. Todos estos argumentos hacen que se deba llevar a cabo una prevención eficaz de la misma.

La vacuna antipertusis de célula entera, tanto la monovalente como la trivalente (DTP) son fundamentales para el control de la tosferina. En

distintos países la reactogenicidad de la vacuna antipertusis de célula entera hizo que se pusieran en marcha movimientos contra esta vacuna lo que llevó a un marcado descenso de las tasas de cobertura en determinados países, donde estas acciones tuvieron un mayor predicamento. En 1998 Gangarosa y cols compararon la incidencia de tosferina en países donde las altas coberturas vacunales de DTP se mantuvieron ( Hungría, Polonia, la ex Alemania del Este, EE.UU.) con países en los que cayeron las coberturas vacunales por la acción de los movimientos anti-vacuna pertusis ( Suecia, Japón, Reino Unido, Federación Rusa, Irlanda, Italia, la ex Alemania del Oeste, Australia). La incidencia de tos ferina fue de 10 a 100 veces más baja en los países que mantuvieron las coberturas respecto a los que disminuyeron las coberturas de forma importante con la morbi-mortalidad que se derivó de esta situación.

La disponibilidad actual de la vacuna antipertusis acelular ha obviado en buena medida los inconvenientes de la reactogenicidad de la vacuna con células enteras, sin embargo se ha podido demostrar que en los países en desarrollo donde difícilmente se puede disponer de la vacuna antipertusis acelular por problemas de costos, se debe mantener la vacunación con vacunas de células enteras ya que los inconvenientes derivados de ésta, siempre serán menores que los que se produzcan por una falta de vacunación antipertusis.

### **Vacuna frente a rotavirus e invaginación intestinal: Experiencia con Rotashield®**

La vacuna multivalente recombinante simio-humana de Wyeth Lederle fue la primera vacuna antirrotavirus licenciada en el mundo, en el año 1998. Los estudios de Fase II y III mostraban que la vacuna era segura, aunque se detectó una tendencia no significativa de un mayor número de casos de Invaginación Intestinal en niños vacunados comparado con niños que recibieron placebo (ocurrieron 5 casos de invaginación en 10.054 vacunados vs. un caso en 4633 controles). La vacuna fue aprobada para su uso en EE.UU. en 1998 y apoyada por la Academia Americana de Pediatría. Sin embargo, el 16 de Julio de 1999, el Center for Disease Control, Atlanta, EE.UU publica una alerta sobre la posible asociación entre el uso de la vacuna anti-rotavirus “Rotashield” y la aparición de invaginación intestinal. El 21 de Noviembre de 1999 se dieron a conocer los resultados de un estudio caso-control realizado en múlti-

ples estados de EE.UU. por el *Rotavirus Vaccine Field Investigation Team*, del *Centers for Disease Control and Prevention*. Los resultados demostraron un aumento de incidencia de invaginación intestinal en niños vacunados (se habían aplicado aproximadamente a 600.000 niños), especialmente entre los días 3 y 7 post vacunación, fundamentalmente con la primera y en menor grado tras la segunda dosis. La estimación actual del riesgo de Invaginación atribuible a la vacuna Rotashield® es cercano a 1:10.000 vacunados. Estos resultados llevaron a la suspensión del uso de la vacuna tetravalente recombinante Rotashield® en EE.UU. y su retirada del mercado por parte de Wyeth Lederle asestando un duro golpe a la posibilidad de contar con una vacuna antirrotavirus.

Las razones para este raro acontecimiento adverso con Rotashield® no está claramente dilucidado. Estudios recientes han permitido determinar que invaginación intestinal ocurre por causas no precisadas en uno de cada 1000 a 2000 niños menores de dos años de edad por causas no precisadas. Se desconoce el porqué esta vacuna se asoció a la aparición de invaginación intestinal. Una posibilidad es que esta vacuna compuesta por virus que infectan a simios y humanos, despertó una respuesta intestinal anómala en un pequeño número de lactantes predispuestos a desarrollar invaginación intestinal (teoría del gatillo).

Actualmente 2 compañías (GSK y Merck) están desarrollando nuevas vacunas antirrotavirus. El desafío para esta nueva generación de vacunas es mayúsculo puesto que debían demostrar seguridad y su no asociación con invaginación intestinal en estudios de campo con más 120.000 niños incluidos.

## Vacunas hexavalentes y muerte súbita del lactante

Las vacunas combinadas no son nuevas ya que disponemos desde hace años de ellas (DTP, SRP), sin embargo en la actualidad son cada día más utilizadas ya que tienen innumerables ventajas (ver capítulo correspondiente) entre las que destacan su mejor aceptación por parte de los familiares al evitar pinchazos, consultas y otras muchas ventajas.

Los posibles inconvenientes de las vacunas combinadas son la interferencia antigénica entre algunos de sus componentes que puede producir una disminución de su inmunogenicidad, que no siempre equi-

vale a una menor eficacia vacunal, el posible incremento de la reactogenicidad local y una menor estabilidad debido a su múltiple composición. Por todo ello las autoridades sanitarias exigen para autorizar su comercialización una serie de ensayos clínicos que demuestren la eficacia inmunológica de cada antígeno, la no interferencia en la respuesta inmunitaria de unos antígenos con otros y que los efectos adversos tanto locales como generales, es decir la reactogenicidad, no sean mayores que los que se presentan tras la administración de cada una de las vacunas por separado.

Dentro de las vacunas combinadas, las vacunas hexavalentes tienen una gran importancia ya que incluyen protección frente a seis enfermedades como: Difteria, Tétanos, Pertussis acelular, Hepatitis B, VPI y H. influenzae b (DTPa-VPI-HB-Hib).

En Europa están disponibles dos vacunas hexavalentes denominadas: Hexavac (Sanofi Pasteur MSD) e Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline-GSK). Ambas vacunas como ha sido referido en el capítulo correspondiente difieren en su composición y presentación.

En febrero de 2003, la *Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales* (EMA), recibió 5 comunicaciones de muerte súbitas no explicadas que se produjeron en niños en las 24 horas posteriores a la administración de una vacuna hexavalente. Estos informes se recibieron como parte de los controles rutinarios de monitorización de la seguridad post-comercialización de las dos vacunas hexavalentes autorizadas en Europa (farmacovigilancia) durante un periodo de dos años y medio. Hexavac“ e Infanrix“ hexa son las únicas vacunas autorizadas en la Unión Europea que confieren protección frente a seis enfermedades infecciosas graves y potencialmente mortales (difteria, tétanos, tos ferina, poliomieltis, hepatitis B y enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b). El grupo de expertos (anatompatólogos, forenses, neuropediatras y pediatras expertos en vacunas y SMSL) y miembros del CPMP, después de un estudio pormenorizado de la historia clínica de cada caso y de los informes de autopsia, concluyó en su primera declaración pública fechada el 28 de abril de 2003, que no era posible establecer una relación causa-efecto con las vacunas hexavalentes, por lo que no había cambios en la relación beneficio-riesgo y que, en consecuencia, no recomendaba modificar las consecuencias actuales de uso.

Posteriormente, tras realizar una análisis retrospectivo basado en

un enfoque epidemiológico del problema, considerando únicamente los datos de Alemania, el Comité Científico de la EMEA, sugiere la existencia de una posible señal entre la vacunación con Hexavac y la MSI, dado que el número observado de casos de muerte súbita e inesperada en el segundo año de vida era superior al número esperado de casos para ese país, pero reconoce ciertas limitaciones inevitables derivadas de las fuentes de datos y de los métodos utilizados para calcular el número esperado de casos. De cualquier modo, una señal sólo levanta una sospecha y no prueba ninguna relación de causa-efecto. El CPMP también ha efectuado nuevas revisiones sobre la calidad y otros aspectos relacionados con la seguridad de las vacunas hexavalentes y ha consultado con numerosos expertos y grupos de trabajo. Durante estas consultas no se ha hallado ninguna evidencia que relacione la calidad y la seguridad de estas vacunas y las MSI. Basándose en toda esta información, el CPMP, en su segunda declaración pública del 1 de diciembre de 2003, reafirma su posición y no encuentra ninguna causa biológica plausible que relacione las vacunas hexavalentes y las muertes súbitas e inesperadas en el segundo año de vida, por lo que recomienda que ninguna acción regulatoria contra la vacuna debería ser tomada considerando esta señal no confirmada.

En el I Foro Internacional de Vacunas promovido por la Asociación Española de Pediatría y por la Fundación para el Estudio de la Infección, celebrado el 24 de Junio de 2004 en el Ministerio de Sanidad y Consumo, en Madrid, se consideró que: “un análisis de las muertes súbitas inesperadas después de la administración de Infanrix Hexa presentado en el I Foro Internacional de Vacunas, demostró que el número acumulado de casos observados de MSI después de la administración de Infanrix Hexa durante el primero y segundo año de la vida fue menor a los casos esperados, lo cual descartó la existencia de una asociación causal. A la vista de la información científica sobre inmunogenicidad y seguridad de las vacunas hexavalentes presentada en el Foro y de los informes de la EMEA, se considera necesario y conveniente que por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo se levanten las recomendaciones precautorias sobre el uso de las vacunas hexavalentes en los programas de vacunaciones públicos para que sus beneficios lleguen a todos los niños del país”.

## Vacuna frente a la gripe y Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB), es un trastorno paralítico agudo del sistema nervioso periférico de base inmunológica que habitualmente tiene buen pronóstico. En 1976-77, se observó un incremento de este síndrome en pacientes que recibieron la vacuna antigripal suina y esta manifestación constituye el cuadro neurológico más frecuentemente observado tras la vacunación antigripal según VAERS.

Desde julio de 1990 hasta julio de 2003, VAERS recogió 501 casos de SGB tras la vacunación antigripal en adultos con un intervalo de comienzo medio de unos 13 días. La tasa reportada anual bajó de 0,17 por 100.000 vacunas en 1993-94 a 0,04 en 2002-03 y se confirmó el diagnóstico de SGB en el 82% de los casos reportados.

En un reciente trabajo Haber y cols referían que la vacuna antigripal que sufre modificaciones constantes en su composición, hecho que no hay que olvidar, se elabora con huevos de pollo y el *Campylobacter* que es, un agente de infección endémica en los pollos, también es una causa conocida de SGB. Estos hallazgos, como señalan los referidos autores, requieren investigaciones futuras las cuales pueden permitir entender mejor los mecanismos etiológicos del SGB y su posible relación con la vacuna antigripal.

### Otros efectos señalados

D'Argenio y cols refieren como en una campaña de vacunación, en Italia, contra la hepatitis B en adolescentes, que recibían la vacunación en grupos, se registraron en 7 de 24 niños vacunados, episodios inespecíficos de malestar, cefaleas, parestesias, lipotimias. Estas manifestaciones se observaron preferentemente en sujetos que habían sido ingresados en algún momento de su vida en un hospital y pudo ser atribuido a una "histeria colectiva" que como sabemos puede desencadenarse por múltiples causas.

También pueden descartarse las correlaciones que ocasionalmente, y sin el suficiente rigor científico, se han intentando establecer entre las vacunas anti *H. influenzae b* y Hepatitis B con diabetes mellitus tipo 1 o que algunas vacunas sean las causantes de un incremento de las enfermedades alérgicas, autoinmunes o tumorales.



Por otra parte la preocupación que para algunos familiares supone el elevado número de vacunas que se administran a los niños en los primeros meses de vida, no tiene mayor importancia ya que el sistema inmune del lactante, tiene suficiente capacidad para fabricar anticuerpos contra una elevada cantidad de antígenos y no conviene olvidar que hoy dispones de vacunas cada vez más modernas y sofisticadas que aportan los componentes antigénicos más específicos y en número más limitado siendo el ejemplo más paradigmático la sustitución de la vacuna antipertussis completa por la acelular.

Es evidente que el riesgo que se deriva de la aplicación de las vacunas es extraordinariamente inferior que el que supone padecer la enfermedad (tabla 11). Por otra parte de los posibles efectos adversos de las vacunas deben ser minuciosamente analizados a fin de llegar a unas conclusiones objetivas basadas en evidencias científicas que nos permitirán promover las oportunas actuaciones (tabla 12).

Es necesario hacer una llamada de atención para evitar malas interpretaciones así como conclusiones falsas sin el suficiente análisis crítico.

**Tabla 11. Riesgos de la enfermedad frente a los riesgos derivados de la vacunación (\*)**

<b>Triple vírica (Sarampión/Rubeola/Parotiditis)</b>	<b>Triple (Difteria/Tétanos/Tos ferina)</b>
<b>Riesgos de la enfermedad</b> Sarampión - neumonía: 1 en 20 - encefalitis: 1 en 2.000 - muerte: 1 en 3.000 Paperas - encefalitis: 1 en 300 Rubéola - s. rubéola congénita: 1 de cada 4 (si la mujer se infecta ≤ 16 semanas)	<b>Riesgos de la enfermedad</b> Difteria - muerte: 1 en 20 Tétanos - muerte: 3 en 100 Tos ferina - neumonía: 1 en 8 - encefalitis: 1 en 20 - muerte: 1 en 200 Riesgo de la vacuna DTP - Llanto continuo y recuperación posterior: en 100 Convulsiones o shock y recuperación posterior (hipotonía/falta respuesta): 1 en 750 Encefalopatía aguda: 0-10,5 en 1.000.000 Muerte: no demostrada
<b>Riesgo de la Vacuna triple vírica (SRP)</b> Encefalitis o reacción alérgica grave: 1 en 1.000.000	

(\*) Reproducido del National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. Riesgos expresados como número de eventos adversos por persona con la enfermedad o número de efectos adversos por personas vacunadas.

**Tabla 12. Asociación de efectos adversos de las vacunas y acciones a desarrollar**

Situación	Características observadas	Actuaciones
La vacuna es la causa del efecto colateral	El efecto es ya conocido como asociado a la vacuna; el efecto viene señalado en otros sujetos vacunados con el mismo producto; el efecto no viene señalado en sujetos no vacunados	Correcta información a los sujetos sobre los potenciales efectos adversos y su tratamiento; si un determinado lote demuestra una aumentada reactogenicidad, viene retirado y reemplazado
El efecto es consecuencia de un error en la forma de administración	El efecto viene señalado solo por un operador sanitario; otros sujetos vacunados con el mismo producto y con el mismo lote no han presentado el efecto	Formación del personal y supervisión de sus actividades; normas de actuación y de proceder correctamente
El efecto adverso es solo una coincidencia temporal	El efecto viene observado también en sujetos no vacunados	Correcta información sobre la frecuencia del efecto en los vacunados y en los no vacunados
No es posible expresar un juicio sobre la asociación causal entre vacunación y efecto	La observación de la frecuencia del efecto en los vacunados y en los no vacunados no conduce a conclusiones ciertas	Promover estudios para definir o rechazar la existencia de la asociación causal

Tomada de Tozzi AE et al (2002).

co, faltas de rigor, en las que en ocasiones caen incluso pretendidos científicos, que causan una extraordinaria alarma social. Estas noticias que tienen una acogida con tintes de escándalo incluso en la prensa no amarilla, comportan un grave daño respecto a la fiabilidad de las inmunizaciones con la trascendencia socio-sanitaria que esto tiene. Es por esto que las Asociaciones Científicas, los Organismos Sanitarios y todos los involucrados en estos temas tengan que buscar la verdad científicamente contrastada, informando con absoluta claridad de los posibles efectos secundarios de las vacunas (tabla 13) a una sociedad que debe ser cada día más culta y preparada manteniendo una actitud beligerante frente a pseudocientíficos y a grupos minoritarios que por razones religiosas, filosóficas, etc., que a través de las modernas técnicas tales como Internet, tienen actitudes de rechazo frente a las vacunas. Se considera-

**Tabla 13. Frecuencia de algunas reacciones adversas de las vacunas científicamente probadas**

Vacuna	Reacción	Frecuencia
<b>Todas</b>	Anafilaxia	1:50.000 / 1:1.000.000
<b>Poliomielitis oral</b>	Polio paralítica	1:750.000 (1ª dosis)
<b>Sarampión</b>	PT	1:22.300
<b>Rotavirus (Rotaschild)</b>	Invaginación	1:10.000
<b>Paperas (Urabe Am9)</b>	Meningoencefalitis	1:10.000
<b>VPO: Vacuna antipolio oral. PT: Púrpura trombopénica</b>		

Tomada de André FE (2002).

ba en 2002 que en EE.UU. el 66% de los adultos, es decir unos 137 millones de personas, están conectadas a la red y que el 80% utilizan Internet para buscar información sobre salud. Por otra parte esta población considera que la información que encuentra es creíble. Cuando se analizan los contenidos de las páginas web antivacunas se observa que las consideraciones que estos grupos o particulares realizan en ellas (a veces son padres de niños supuestamente dañados por haber sido vacunados) hacen referencia a que las vacunas producen enfermedades idiopáticas; que los efectos adversos de las vacunas no vienen registrados; que las vacunas alteran la inmunidad del organismo; que la política vacunal tiene un interés comercial; que las vacunas producen una inmunidad transitoria e insuficiente; que la política vacunal va contra las libertades civiles; que las enfermedades disminuyen sin necesidad de vacunas; que la homeopatía es una alternativa a las vacunaciones; que las vacunaciones simultáneas incrementan los riesgos, etc. De aquí el interés de contrarrestar estos mensajes por el bien de los niños y de la salud pública en general. En cualquier caso este es otro tributo que debe pagarse a la libertad de expresión.

## Bibliografía

André FE, Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine* 2003; 21: 593-595.

- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2001;344:327-32.
- Breuer T, Vacunas hexavalentes y muerte súbita. I Foro Internacional de Vacunas. AEP y FEI. M° de Sanidad y Consumo, 24 Junio 2004. Madrid.
- Centers for Disease Control. 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. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States, 1998-1999. *MMWR* 1999; 48: 577-81.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. for The Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2001; 344: 319-26.
- De Abajo, FJ., Vacunas hexavalentes y riesgo de muerte súbita. Documento de la Dirección de la Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Julio 2004.
- Dagan R, Presente y futuro de las vacunas combinadas. I Foro Internacional de Vacunas. AEP y FEI. M° de Sanidad y Consumo, 24 Junio 2004. Madrid.
- D'Argenio P, Citarella A, Intorcchia M, et al. An outbreak of vaccination panic. *Vaccine* 1996;14:1289-90.
- Delgado A, Vacunas hexavalentes y muerte súbita. Posición de la A.E.P.I I Foro Internacional de Vacunas. AEP y FEI. M° de Sanidad y Consumo, 24 Junio 2004. Madrid.
- Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M, Crohn's disease following early measles exposure. *Lancet* 1994; 34:508-10.
- Felisi M, Ravera S, Vaccini e organizzazione dei sistemi di sorveglianza. *Area Pediatrica* 2002; 3(6): 36-42.
- Felisi M, Miceli V, Il mercurio nei vaccini: la posizione delle agenzie regolatorie. *Area Pediatrica*. 2001; 2(6): 38-42.
- Fourier A, Touze E, Alperovicht A, et al. Association between hepatitis B vaccine and multiple sclerosis: a case-control study. *Pharmacoe-pidemiol Drug Saf* 1999; 8:S140-S141.

- Gay N, Ramsay M, Waight P. Rotavirus vaccination and intussusception. *Lancet* 1999; 354:956.
- Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 1):S5-S11.
- Gangarosa EJ, Galazka Am, Wolfe Cr et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351: 356-361.
- Gout O, Theodorou I, Liblau R, Lyon-Caen O. Central nervous system demyelination after recombinant hepatitis B vaccination: report of 25 cases. *Neurology* 1997; 48:A424-A424.
- Haber P, De Stefano F, Angulo FJ et al, Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292:2478-2481.
- Hall A, Ecological studies and debate on rotavirus vaccine and intussusception. *Lancet* 2001; 358:1197-8.
- Hinman AR. How should physicians and nurses deal with people who do not want immunizations. *Canadian Journal of Public Health* 200; 91:248-251.
- Hostetler L, Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1795.
- Jefferson TO, Real or perceived adverse effects of vaccines and the media - a tale of our times (Editorial). *J. Epidemiol Community Health* 2000;54:402-3.
- Kelso JM, Jones Rt, Yunginger JW, Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91: 867-872.
- Levy-Bruhl D, Rebiere I, Desenclos JC, et al. Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfiques de la vaccination contre l'hépatite. *B. Bull Epidemiol Hebd* 1999;9:33-5.
- Madsen Km, Huid A, Vestergaard et al. A population based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *New Engl. Med J* 2002; 347: 1477-1482.
- Maldonado YA, Current controversies in vaccination. *JAMA* 2002; 288: 3155-3158.

- Marsh DO, Clarkson TW, Cox et al, Fetal methylmercury poisoning: relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Arch Neurol* 1987; 44: 1017-1022
- Mason BW, Donnelly PD, Impact of a local newspaper campaign on the up-take of the Measles Mumps and Rubella vaccine. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:473-4.
- Minor PD, Will RG, Salisbury D, Vaccines and variant CJD. *Vaccine* 2001; 19:409-410.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-72.
- National Immunization Program Web site. Six common misconceptions about vaccination and how to respond to them. Available at: <http://www.cdc.gov/mip/publications/6mishome.htm>. Accessed November 12,2002.
- Offit PA, Jew RL, Addressing parents concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives o residuals? *Pediatrics* 2003; 112 (6): 1394-1401
- Picazo JJ, Delgado A, Las vacunas de los niños: guía para padres. Ed. F.E.I. y A.E.P. Madrid 2004.
- Pichichero ME, Cernichiarie, Lopreiato J et al. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 360: 1737-1741
- Simonsen L, Morens D, Elixhauser A, et al. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet* 2001; 358:1224-9.
- Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, et al. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine* 1999;17:2908-17
- Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, et al. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination. *Vaccine* 1999;17:1898-904.
- Sturkenboom Mcjm, Abenhaim L, Wolfson C, et al. Vaccinations, Demyelination and Multiple Sclerosis Study (VDAMS): a population-

- based study in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8: S170-S171.
- Tyler KL, Prions and prion diseases of the central nervous system (transmissible neurodegenerative diseases). En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Philadelphia PA: Churchill Livingstone: 2000.
- Tozzi A.E., Jefferson T, La valutazione della sicurezza dei vaccini. *Prospettive in Pediatria* 2002; 32:111-122.
- Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, et al. Premier épisode de démýélisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B: étude cas-témoins pilote. *Rev Neurol* 2000; 156:242-6.
- Von Kries R, Toschke AM, Straßburger K et al. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b: is there a signal? *Eur J Pediatr* 2005; 164: 61-69
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351:637-41.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al, A new variant of Creutzfeld-Jacob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
- Wilson GS, The hazards of immunization. New York, NY: The Althone Press; 1967:75-84.
- Wise RP, Kiminyo KP, Postvaccinal alopecia: recognition through passive surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1995;4:S79.
- Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME. Hair loss after routine immunizations. *JAMA* 1997;278:1176-8.
- Wolfe RM, Sharp LK, Lipsky MS, Content and design attributes of anti-vaccination web sites. *JAMA* 2002; 287: 3245-3248
- Zepp F, Perfil de inmunogenicidad, reactogenicidad y seguridad de las vacunas hexavalentes. I Foro Internacional de Vacunas. AEP y FEL. M° de Sanidad y Consumo, 24 Junio 2004. Madrid.



## Capítulo 19

### PLANIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROGRAMAS DE VACUNACIÓN

AMÓS JOSÉ GARCÍA ROJAS

#### Introducción

En el proceso de planificación de programas, la vacunación se presenta como una de las primeras actividades regladas de la salud pública y tiene un largo recorrido como estrategia para proteger al ser humano frente a determinadas enfermedades. A pesar de ello, no es hasta el siglo XX cuando se implanta en forma de campañas masivas o programas de rutina en grandes poblaciones.

El acceso individual a la vacuna, aunque sea bueno a título personal, va a tener poco impacto sobre la salud de la comunidad. Sin embargo, sí logramos interrumpir la cadena de transmisión, con algunas vacunas podemos disminuir la incidencia de determinadas enfermedades, controlarlas y contribuir a su eliminación y erradicación.

Esto supone una clara responsabilidad pública a la hora de ofertar vacunas a la población, ya que con estos productos podemos mejorar el nivel de salud de nuestros ciudadanos y de nuestras ciudadanas. Esta responsabilidad pública se manifiesta en el conjunto del Estado español en el desarrollo de políticas vacunales con la consolidación de programas de vacunación, es decir, con actuaciones presupuestadas y planificadas.



Esto nos diferencia de otros países de nuestro mismo contexto socioeconómico en los que dicha responsabilidad se traduce exclusivamente en el desarrollo de recomendaciones vacunales, no ajustadas a presupuesto, siendo los ciudadanos los que pagan la totalidad o parte de la vacuna, por lo que las coberturas alcanzadas no son las ideales.

Por planificación debemos entender, según *Knox*, el proceso de determinar cómo alcanzar un objetivo cuando este ha sido previamente fijado. Desde esta perspectiva, los objetivos fundamentales de los programas de vacunaciones deberán ser:

- a) Disminuir las cargas derivadas de las enfermedades transmisibles prevenibles por vacunación.
- b) Conseguir elevadas coberturas vacunales.
- c) Crear el terreno adecuado para eliminar y erradicar enfermedades.

Clásicamente, para lograr estos objetivos, la administración sanitaria ha ofertado vacunas a la población empleando las siguientes estrategias.

## **Estrategias de vacunación**

### **A. CAMPAÑAS DE VACUNACIÓN**

Oferta de vacunas limitada en el tiempo y en el espacio, ya sea por las características de la enfermedad o de la propia vacuna.

### **B. ACTUACIONES ESPORÁDICAS**

Oferta excepcional para una situación también excepcional. Por ejemplo, ante un brote epidémico.

### **C. VACUNACIÓN PARA VIAJES INTERNACIONALES DE RIESGO**

Por un lado, gracias al crecimiento económico verificado en el conjunto del país, son muchos los ciudadanos que viajan cada año a países con enfermedades diferentes a las nuestras (ver capítulo 9). Este fenómeno implica que a través de los Centros de Vacunación Internacional se les suministre la información sanitaria adecuada, con la administración, en su caso, de las vacunas correspondientes. Por otro lado, el auge

en los últimos años de la inmigración, ha determinado que muchas Comunidades Autónomas hayan elaborado calendarios de vacunación consensuados y específicos, que sirvan para asegurar la correcta vacunación de los inmigrantes y además faciliten la actividad de los profesionales sanitarios (ver capítulo 12.d).

#### D. PROGRAMAS DE VACUNACIÓN

Oferta sistemática de vacunas a través de una red de puntos de vacunación estables, configuran la situación ideal. En el proceso de planificación de una oferta de vacunas sistemáticas, como paso previo al diseño del programa de vacunaciones, debe elaborarse el correspondiente calendario vacunal (ver capítulo 11). Éste consiste en el establecimiento de un orden cronológico en el número de dosis tras la definición de la población diana, y al que se llega tras un análisis de la situación epidemiológica, de las características de la población y de los recursos disponibles. Los calendarios de vacunación deben ser, por tanto, adecuados a la realidad epidemiológica del territorio considerado, en la medida de lo posible con un número limitado de dosis y actos vacunales, y flexibles, es decir adaptables a las necesidades de cada momento.

Los criterios que deben prevalecer a la hora de incluir una vacuna en un determinado calendario vacunal deben partir de la aceptación de la enfermedad sobre la que vamos a intervenir como un problema de salud pública. Para ello, es absolutamente necesario disponer de un profundo conocimiento epidemiológico de esa patología. Una vez comprobada esta premisa debemos considerar además que la vacuna cumpla las características que se indican en la tabla 1.

**Tabla 1. Características ideales que debe cumplir una vacuna para su inclusión en calendario vacunal**

- Que produzca un elevado porcentaje de seroconversiones
- Que la respuesta inmunitaria dure toda la vida o al menos sea prolongada
- Que sea fácil de administrar y que el número de actos vacunales sea el menor posible
- Que sea segura, no ocasione reacciones adversas y no produzca la enfermedad
- Que sea estable
- Que, en la medida de lo posible, sea barata.

Es evidente que los avances científico-técnicos en el terreno de las vacunas han originado para las empresas farmacéuticas fabricantes un mayor coste en la investigación y producción, lo que determina una subida en los precios de las nuevas vacunas en relación a las tradicionales. Por ello, los criterios económicos cobran cada vez más peso en la toma de decisiones respecto a los calendarios vacunales, de forma que los análisis coste-efectividad se configuran como un elemento de primera magnitud dentro de las políticas de vacunación.

Además, por parte de las empresas farmacéuticas, debe darse el requisito de garantizar el abastecimiento del producto en los plazos establecidos, asegurar su suministro en óptimas condiciones de calidad e intentar que en la medida de lo posible el envase favorezca el almacenamiento.

### **Fases en la elaboración de un programa de vacunaciones sistemáticas**

Una vez definido el calendario vacunal, el proceso de planificación de un programa de vacunaciones sistemáticas no es diferente a las etapas que se siguen en la elaboración de cualquier programa de salud. Así, en un primer momento, se fijarán los objetivos previstos, a continuación se determinarán las actividades necesarias para conseguir dichos objetivos, se establecerán los recursos de todo tipo que se emplearán en el desarrollo de las actividades, y se definirán los mecanismos de evaluación y la periodicidad de la misma, de tal manera que se pueda comprobar si se han logrado los objetivos previstos, si las actividades han sido las adecuadas y si los recursos utilizados han sido suficientes para la consecución de los objetivos. Generalmente, se realiza una evaluación y seguimiento de las coberturas conseguidas para cada una de las vacunas incluidas en el programa, y se verifica el seguimiento de la incidencia de las enfermedades a prevenir por dichas vacunas.

También es conveniente efectuar la evaluación del programa, mediante la realización de encuestas seroepidemiológicas (ver capítulo 17) en muestras representativas de la población del territorio donde estamos interviniendo.

## Evaluación del impacto epidemiológico de la introducción de una vacuna en el calendario vacunal

Los requisitos primordiales para conseguir que una vacuna disminuya la incidencia y mortalidad de una enfermedad en la población son, por una parte, que sea eficaz, segura y estable, y por otra que el país disponga de políticas vacunales que permitan conseguir y mantener coberturas altas en la población diana.

### ENFERMEDADES ERRADICABLES

Para que una enfermedad se pudiera considerar como erradicable, la Conferencia Dahlem para la Erradicación de las Enfermedades definió tres criterios biológicos:

- Que el único reservorio fuera el ser humano.
- Que existan métodos diagnósticos fiables
- Que se disponga de una adecuada medida de intervención.

Hay que señalar que son varios los autores que añaden un criterio más:

- Que exista la posibilidad de interrumpir la transmisión en una amplia área geográfica, durante un largo periodo de tiempo.

Así mismo, además de este tipo de criterios, la Conferencia estableció la necesidad de que hubiera un amplio consenso acerca de los beneficios que se obtendrían con la erradicación y que existiera un amplio apoyo sociopolítico a estas medidas.

### UTILIDAD DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

La necesidad de establecer una estrategia de vacunación adecuada, así como detectar los cambios en la epidemiología de las enfermedades prevenibles por vacunas tras la instauración de ésta, convierten a la vigilancia epidemiológica en un instrumento valiosísimo de las políticas de vacunación, junto al análisis detallado de las coberturas alcanzadas y los estudios de seroprevalencia. Los sistemas de vigilancia epidemiológica, con el apoyo de los laboratorios, que son fundamentales para definir los serogrupos y serotipos más frecuentes de algunas enfermedades vacunables, para identificar aquellos microorganismos que desencadenan un

cuadro clínico similar al de otros no prevenibles por estos productos, y también, en las últimas etapas de la erradicación o eliminación de una enfermedad, deben aportar información detallada de los diferentes aspectos de estos programas.

## LIMITACIONES A LA INTRODUCCIÓN DE NUEVAS VACUNAS

En estos momentos, los importantes avances verificados en el terreno de la inmunología, de la genética y en las tecnologías necesarias para el desarrollo de estos productos, han posibilitado que existan en el mercado, a disposición de la población, vacunas menos reactógenas, más inmunógenas, nuevas vacunas frente a diferentes enfermedades y nuevas formas de presentación mucho más cómodas para los profesionales sanitarios y los usuarios. Desde esta perspectiva, los elementos que pueden influir en la consecución de buenas coberturas, dentro de las estrategias de vacunación, pueden variar desde el coste de la vacuna, la necesidad de varios pinchazos, la interpretación de las contraindicaciones vacunales por parte de los clínicos y los posibles problemas de acceso. Es por esto, que en el debate científico sobre la introducción de nuevas vacunas en el calendario, o la sustitución de otras por productos más perfeccionados, nos vamos a encontrar con dos inconvenientes fundamentales:

### *a) Demasiadas vacunas*

Especialmente en los dos primeros años de vida: Es evidente que tanto para los padres, como para algunos profesionales sanitarios, existe la percepción de que, sobre todo en los dos primeros años de vida, se reciben demasiadas vacunas. Esta percepción lo que traduce es cierto temor a que el sistema inmunitario esté inadecuadamente desarrollado para recibir y responder adecuadamente, sin efectos secundarios, a tantos productos, o bien que estos puedan agotar el sistema defensivo.

Sin embargo, son varios los estudios realizados que ponen de manifiesto que el sistema inmunitario del lactante es capaz de responder a un gran número de antígenos, que es capaz de producir respuestas protectoras a varias vacunas administradas simultáneamente, que las vacunas no debilitan el sistema inmunitario y, por tanto, no incrementan el riesgo a padecer estas infecciones, etc.

### **b) Mayor coste**

Es por esto, que los criterios económicos cobran cada vez más peso en la toma de decisiones respecto a los calendarios vacunales, de tal forma que los análisis coste-efectividad se configuran como un elemento de primera magnitud dentro de las políticas de vacunaciones.

## **COBERTURAS DE VACUNACIÓN**

Teniendo en cuenta, por tanto, el impacto que tienen los programas sistemáticos de vacunaciones sobre la salud de la población, es fundamental conseguir altas coberturas, lo que determina la necesidad de conocer éstas.

Una cobertura de vacunación no es más que el resultado de dividir el número de niños (numerador) a los que se les ha administrado la vacuna estudiada, entre los niños (denominador) a los que se les debería haber administrado. Para conocer el número de niños vacunados o numerador, se suele utilizar la diferencia entre las vacunas que se disponían al principio y las que quedan al finalizar la actividad vacunadora, o bien, en aquellos lugares que dispongan de ellos, se analizan los registros nominales. En relación al número de niños/as que deberían haber sido vacunados, o denominador, se pueden utilizar diferentes fuentes, ya sea la información procedente de los registros de metabolopatías, la procedente del Instituto Nacional o Autonómico de Estadística, e incluso todas a la vez o combinaciones entre ellas.

Como ejercicio complementario, y en ocasiones sustitutivo de estos sistemas, también se pueden realizar encuestas periódicas para conocer las coberturas vacunales.

## **Conclusiones**

Es evidente el tremendo desarrollo verificado por los programas de vacunaciones sistemáticas en los últimos años. Esto no es obstáculo para que en un futuro inmediato puedan plantearse nuevas modificaciones, derivadas entre otras cosas de:

- **El desarrollo de nuevas tecnologías.** Con la finalidad de obtener preparados que produzcan una respuesta inmune similar a la que verifican las vacunas con microorganismos vivos atenuados pero que no se repliquen en la persona vacunada.

- **Nuevas vías de administración.** En la actualidad la mayoría de las vacunas se administran por inyección. La puesta a punto de vacunas que se apliquen por otras vías mejor aceptadas por la población facilitará conseguir mejores coberturas vacunales.
- **Nuevas combinaciones.**
- **Nuevas vacunas.**
- **Nuevas indicaciones de las vacunas ya existentes.**
- **Guerra biológica y vacunas.** A raíz del interés despertado por métodos de prevención, para los principales agentes infecciosos que pueden ser utilizados en una guerra biológica

Desde esta perspectiva, la planificación de las políticas de vacunación deben estar en función de la disponibilidad de vacunas eficaces, efectivas y seguras, de un completo conocimiento epidemiológico de las enfermedades sobre las que se va a intervenir, de los efectos esperados en salud, de las recomendaciones que se hayan realizado por parte de organismos y entidades científicas, de la formación de los profesionales implicados y de los estudios económicos y logísticos que implican la puesta en marcha de la vacunación.

Lógicamente, la vacunación sistemática nunca se termina. No sólo se incorporan a la población nuevas cohortes de niños que precisan ser vacunados correctamente, sino que aparecen nuevas vacunas, etc. Es por tanto necesario que en el proceso de planificación tengamos en cuenta todas estas cuestiones, lo que sin lugar a dudas redundará en beneficio de la salud de la población

## **Bibliografía**

ACIP. Recommended Childhood Immunization Schedule United States, 2002. MMWR 2002; Volume 51, Number 2: 31-33.

Álvarez E, Génova R, Amela C, Pachón I. Denominador en el cálculo de coberturas de vacunación en España. Bol Epidemiol Sem 2000; 8: 241-244.

Amela Heras, C. Sobre el estudio del impacto de introducir una vacuna en el calendario de vacunaciones. Rev Esp Salud Pública 2002; 76: 171-173.

Asociación Española de Pediatría <http://www.aeped.es/>

- Asociación Española de Vacunología <http://www.aev.es/>
- Boletín Oficial del Estado: Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- 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.
- Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- Epidemiology and Prevention of Vaccine - Preventable Diseases, 6th Ed. ("The Pink Book"). <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/default.htm>
- Global Programme for Vaccines and Immunization (OMS). <http://www.who.int/vaccines/>
- Godoy P. Más vacunas, nuevas necesidades. *Vacunas Invest Pract* 2001; 2: 49-51.
- Godoy P. Vacunas: entre las novedades tecnológicas y la política sanitaria. *Gaceta Sanitaria* 2001; 15: 373-379.
- Johns Hopkins University Institute for Vaccine Safety. <http://www.vaccinesafety.edu/>
- National Immunization Program (CDC). <http://www.cdc.gov/nip/>
- Navarro Alonso JA, Bernal González PJ. Calendarios vacunales y enfermedades inmunoprevenibles en países de Europa occidental. *Vacunas Invest Pract* 2000; 1: 48-54.
- Navarro Alonso JA, de Arístegui Fernández J. Perspectivas en la erradicación de las infecciones prevenibles por vacunación. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 574-8.
- Plotkin S. La revolución de la vacunología al comienzo del siglo XXI. Conferencia inaugural del primer congreso de la Asociación Española de Vacunología. 2001. Libro de actas 9-20.
- Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines* (ed 3ª). Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1999.



Poland GA, Murray D, Bonilla-Guerrero R. Science, medicine, and the future. New vaccine development. *British Med J.* 2002; 324: 1315-1319.

Salleras Ll. Ed. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones.* 2ª edición Barcelona: Masson S.A. 2003.

Salleras Ll. Pasado, presente y futuro de las vacunas. *Vacunas Invest y Pract* 2001; 2: 101-107.

Vaccine-Preventable Diseases: Improving Vaccination Coverage in Children, Adolescents, and Adults. *MMWR* May 14, 1999/ 48 (RR05); 1-15



## Capítulo 20

---

### REGISTROS DE VACUNACIÓN

RAQUEL ZUBIZARRETA ALBERDI

#### Introducción

Los programas de salud pública, especialmente los programas de vacunación que requieren inversiones crecientes para su desarrollo y ampliación, compiten con los programas asistenciales en cuanto a su financiación. Hay muchas razones por las que se deben defender los programas preventivos, pero una ventaja sustancial, y que legitima las inversiones en vacunas, es que se manejan productos de eficacia demostrada y que los programas de vacunación cuentan con sistemas de medición de resultados, es decir, se legitiman a través de su evaluación.

Esta evaluación se sustenta, por un lado, en la vigilancia epidemiológica y, por otro, en los sistemas de información propios de los programas de vacunación, fundamentalmente los sistemas de información sobre vacunas administradas y sobre reacciones adversas siguientes a la vacunación.

Los sistemas de información sobre vacunas administradas pueden tener múltiples objetivos y, dependiendo de la amplitud de los mismos, se podrá optar por un tipo u otro de sistema de registro de vacunación.

## Tipos de Registros de Vacunación

### REGISTRO NUMÉRICO DE VACUNACIONES

Este tipo de registro sólo pretende recoger la información sobre el número de dosis de cada vacuna administradas en cada punto de vacunación en un período determinado de tiempo. Destaca la sencillez de su diseño y explotación y los relativamente escasos recursos técnicos y humanos que precisa para su mantenimiento. **Su objetivo fundamental es el seguimiento de las coberturas de vacunación** utilizando como numerador el número de dosis de determinada vacuna o antígeno administradas en cada punto de vacunación y como denominador los datos del censo-padrón sobre la población diana para dicha vacuna o antígeno. El nivel de desagregación para el censo-padrón suele ser el municipio por lo que la información sobre coberturas no podrá descender de este nivel.

Se trata de un registro de nivel básico y con pocas utilidades adicionales a las del cálculo de coberturas y, por lo tanto, merece la pena realizar una reflexión sobre la idoneidad de utilizar este tipo de registros para obtener una información que puede ser recabada por otros medios quizá con mayor eficiencia.

En este sentido, el registro numérico podría ser sustituido por la realización de encuestas periódicas a través de entrevista con comprobación documental o encuestas por correo o incluso telefónicas como el “National Immunization Survey” del programa de inmunización de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Esta encuesta se realiza cada año desde 1994, recabando información telefónica sobre una muestra de niños de entre 19 y 35 meses de edad, recogiendo datos sobre el estado vacunal de aproximadamente 33.000 niños cada año. La realización de encuestas para el seguimiento de coberturas, además de su rapidez, permite obtener información adicional ya que la encuesta puede ser diseñada para identificar bolsas de infravacunación, conocer las posibles causas de la “no vacunación”, evaluar el grado de satisfacción con el programa, etc., información que no puede ser obtenida a través de los registros numéricos de vacunación.

## REGISTRO NOMINAL DE VACUNACIONES

Este tipo de registro conlleva una mayor complejidad y consume más recursos tanto humanos como técnicos. Se trata de un sistema informatizado y confidencial, de base poblacional, que contiene información sobre población y vacunas recibidas, de modo que constituye una base de datos única que contiene información sobre todas las vacunas recibidas por cada persona incluida en el registro.

Factores como el aumento progresivo del número de dosis de vacunas en los calendarios y la extremadamente baja incidencia de enfermedades inmunoprevenibles, que no ayuda a recordar la necesidad de vacunación, hacen que el mantenimiento y mejora de las actuales coberturas constituya un desafío constante.

Por otro lado, el aumento de la movilidad geográfica con cambio de médico o pediatra y centro de salud conllevan con frecuencia la pérdida de información sobre vacunación previa dificultando que tanto los padres como los profesionales sanitarios conozcan perfectamente el estado de vacunación de cada niño y por lo tanto asegurar que cada niño reciba todas las vacunas que necesita.

Para responder a este desafío, **el registro nominal de vacunación debe concebirse no sólo como una herramienta para el seguimiento o evaluación de las coberturas sino como un instrumento para su mantenimiento y mejora constante y debe constituir además un apoyo al sistema asistencial para conseguir una alta calidad de los programas de vacunación.**

En este sentido existen **estrategias definidas y evaluadas en cuanto a su efectividad para la captación y consecución de altos niveles de cobertura**, entre las que podemos mencionar:

- 1. Los sistemas de recuerdo/llamada**, definidos como aquellos sistemas que permiten establecer mecanismos para recordar que “le toca” la administración de una vacuna a corto plazo o que emiten un aviso “llamada” de que la inmunización prevista se ha retrasado. La utilización de estos sistemas está ampliamente apoyada por diversos organismos internacionales (CDC, ACIP, NIP), pueden ser muy variables respecto al grado de personalización y especificación y al medio utilizado: carta, teléfono, etc. y pueden ir dirigidos al recuerdo/llamada a los pro-

fesionales encargados de la vacunación o a las personas que deben ser vacunadas, es decir, a la población.

**2. Reducción de oportunidades perdidas de vacunación,** definidas como cualquier encuentro con el sistema asistencial en el que una persona candidata a la vacunación no recibe todas las vacunas que estén indicadas en ese momento, siempre que no exista una contraindicada específica. La principal causa de estas oportunidades perdidas es la falta de información accesible sobre las vacunas que se han administrado a un paciente y las que le quedan por recibir.

**3. Mantenimiento de un sistema de registro como soporte para otras estrategias** como las definidas anteriormente. Parece obvio que los sistemas de recuerdo/llamada precisan de la existencia de registros nominales de vacunación y que su adecuada implementación puede hacer accesible la información sobre el estado vacunal de cada paciente y minimizar así las oportunidades perdidas de inmunización.

Bajo esta óptica, muchos países europeos han desarrollado sistemas informatizados nominales (Dinamarca, Reino Unido, Holanda, etc.) y en otros se están desarrollando (Finlandia, Irlanda, Suecia, Portugal). Estados Unidos dispone de un sistema informatizado y la ampliación de su cobertura constituye un objetivo del programa del CDC *Healthy People 2010 Objective* (objetivo 14-26) que, partiendo de una cobertura del 32 % en el año 1998, pretende ampliar hasta el 95% la proporción de niños menores de 6 años integrados en un registro de inmunización de base poblacional completamente operativo.

Objective 14-26. Increase the proportion of children who participate in fully operational population-based immunization registries.

Target: 95 percent of children under age 6 years.

Baseline: 32 percent of children under age 6 years participated in a fully operational population-based immunization registry in 1998.

Target setting method: percent improvement. (Better than the best will be used when data are available.)

Data source: Immunization Program Annual Reports, CDC, NIP.

Los registros deben ser de base poblacional, es decir, deben contar con una base de datos en la que se incluye toda la población (de un grupo de edad o preferiblemente toda la población ya que permitiría el control y la actuación posterior sobre las vacunas del adulto) y sobre la

que se van introduciendo las vacunas recibidas por cada persona incluida en el registro.

A continuación se definen algunas características y funcionalidades de un registro nominal:

**1. La base de datos electrónica debe almacenar, al menos, los siguientes datos básicos:**

**Datos de identificación personal:** nombre y apellidos, sexo, fecha y lugar de nacimiento, dirección postal completa y preferiblemente número de teléfono.

**Datos de tipo sanitario:** Código de identificación en el sistema sanitario: Tarjeta sanitaria o identificación dentro de la mutualidad sanitaria a la que pertenezca. Médico y centro sanitario al que está adscrito si procede.

**Datos sobre la vacuna administrada:** identificación de la vacuna (es más sencillo informatizar el preparado comercial administrado pero la aplicación informática debe ser capaz de almacenar este dato como antígenos administrados ya que así se permite el cálculo de coberturas frente a las enfermedades independientemente del producto utilizado), fabricante, número de lote y fecha de administración.

**2. Debe asegurarse la entrada en el registro de todo recién nacido antes de las 6 semanas de vida**

La entrada en el registro puede llevarse a cabo desde diferentes bases de datos poblacionales y está en relación a la estructura organizativa de cada CCAA: puede entrar a través de la propia maternidad donde se le adjudica un número de identificación (esto permite el registro de la primera dosis de vacuna Hepatitis B en las CCAA que así lo recomiendan), a través del programa de metabolopatías (cuenta con una excelente cobertura, próxima al 100%), o a través del primer contacto con el sistema asistencial (tarjeta sanitaria). Los problemas detectados son: Inexistencia de ingreso hospitalario de los recién nacidos por lo que se dificulta la entrada e identificación en el registro a partir de las maternidades, necesidad de depuración de los datos procedentes de metabolopatías y el hecho de que la base de tarjeta sanitaria suele abarcar únicamente a la población con cobertura sanitaria pública lo que la invalida como base de datos poblacional. En alguna CCAA se ha llegado al siguiente modelo: apertura de historia clínica a todo recién nacido

con asignación de un número de identificación provisional (esto es útil también para otros programas infantiles como el de detección de hipoacusia neonatal) y asignación de un CIP (código de identificación personal) en la base de datos de tarjeta sanitaria a toda persona, independientemente de la modalidad asistencial pública o privada. La base poblacional puede ser, en este caso, la propia de tarjeta sanitaria y esto representa múltiples ventajas ya que con sólo el CIP se obtienen todos los datos de identificación personal y todos los datos de tipo sanitario descritos en el punto 1 sobre datos básicos de un registro nominal. Otra ventaja es que el registro nominal recoge todas las actualizaciones de tarjeta sanitaria: direcciones sucesivas, cambios de médico o de centro de salud, etc.

### **3. En el momento de la consulta para vacunación, el profesional sanitario debería tener accesibilidad a la información sobre las vacunas administradas a cada paciente**

Esto requiere una red de comunicación de todos los puntos de vacunación con la base de datos central y puede ser difícil pero constituye una indudable línea de mejora no solo para el intercambio de información sobre vacunas sino para otras muchas áreas asistenciales. Esta funcionalidad va dirigida a minimizar las oportunidades perdidas de vacunación.

### **4. La información sobre cada vacuna administrada debe llegar al registro y ser procesada en el plazo máximo de un mes post-administración**

Este estándar es fundamental si se pretende utilizar el registro como soporte para otras estrategias de captación como los sistemas de recuerdo/llamada que precisan que la información sobre vacunas esté actualizada.

### **5. El registro debe proteger la confidencialidad y la seguridad de los datos personales y los datos sanitarios (Ley de Protección de Datos).**

### **6. El registro debe ser capaz de realizar la transacción de datos con otros registros del mismo nivel o de nivel superior o inferior**

Las circunstancias ya mencionadas de incremento de la movilidad laboral y la inmigración hacen cada vez más necesaria la transacción de datos entre registros ya sea entre las diferentes CCAA como entre los diferentes países. En este sentido, sería preciso establecer un protocolo

de intercambio de datos, normalizando el formato en que se almacena y se transmite la información. En Estados Unidos existe ya un protocolo definido (Health Level Seven o HL-7) y en Europa existe también una iniciativa a este respecto (estándar EDI).

### **7. El registro debe ser capaz de determinar automáticamente las necesidades de vacunación en el momento de la consulta**

Es decir debe contar con una función automatizada que, a través de la información actualizada sobre las vacunas ya recibidas por un paciente, determine las vacunas que quedan por administrar. Ésto significa que cada persona, según su cohorte de nacimiento, tenga asignado un calendario de vacunación de acuerdo con las recomendaciones vigentes en cada CCAA. Esta funcionalidad permitiría también señalar a las personas objeto de campañas de catch-up, la recuperación de calendarios retrasados, minimizar oportunidades perdidas, reducir errores en la administración de vacunas, etc.

### **8. El registro debe identificar automáticamente a las personas que les “toca” o se retrasan en su vacunación**

Es decir, debe contar con una función automatizada capaz de producir, a una determinada fecha, una lista de personas a las que les toca o que se han retrasado en la recepción de una vacuna, de acuerdo con el algoritmo de detección de necesidades individuales del punto 7. El formato de esta información debe permitir los sistemas de recuerdo/llamada para la puesta en marcha de las estrategias de captación.

### **9. El registro debe ser capaz de calcular las tasas de cobertura por profesional, área geográfica y grupo de edad**

Si la base poblacional es la base de tarjeta sanitaria con cobertura universal este tipo de evaluación es perfectamente posible ya que cada persona está vinculada a un cupo asistencial concreto y pueden obtenerse coberturas de vacunación a ese nivel, de cualquier grupo de edad y con la máxima desagregación.

### **10. El registro debe contar con un protocolo sobre la calidad de los datos capaz de recoger la información relevante para el registro de cada persona y combinarla en un registro único y exacto**

La posibilidad de combinar en un solo registro toda la información sobre vacunas recibidas por una persona es esencial para otras funcio-



nalidades como la detección de las necesidades de vacunación, la calidad de los sistemas de recuerdo/llamada y el cálculo de las coberturas. Conseguir este objetivo conlleva establecer los procedimientos para el registro de dosis de vacunas administradas en diferentes estamentos sanitarios y no sanitarios: hospitales, servicios de urgencias, vacunación en colegios, campañas específicas, etc.

## Otras utilidades

Dependiendo de que el registro incluya más datos, como la identificación de la persona que administra la vacuna, la presencia de reacciones adversas a alguna dosis o la existencia de contraindicación formal a alguna vacuna, puede obtenerse información adicional útil para la puesta en marcha de actuaciones correctoras: exceso de reacciones adversas con una vacuna o lote concreto, reacciones adversas debidas a errores programáticos vinculadas a prácticas incorrectas de administración o manipulación de vacunas por parte de profesionales concretos o debidas al hecho de no tener en cuenta posibles contraindicaciones, posibilidad de toma de decisión sobre la continuidad en la administración de determinada vacuna si ha provocado una reacción adversa y el establecimiento de pautas correctoras en estos casos.

## Interconexiones del registro nominal con otras fuentes de información sanitaria: nuevas oportunidades para la evaluación de los programas de vacunación

**Interconexión con el sistema de vigilancia de enfermedades de declaración obligatoria:** Esta interconexión y la explotación conjunta de sus respectivos datos pueden arrojar información sobre efectividad vacunal, detectar fallos vacunales, detectar necesidades adicionales de vacunación y ayudar así al control de las enfermedades inmunoprevenibles. Esta funcionalidad debería haber sido capaz, por ejemplo, de detectar la baja efectividad de la cepa Rubini frente a la parotiditis sin necesidad de tener que realizar estudios específicos en brotes de esta enfermedad. El cruce de los datos del registro nominal sobre vacuna administrada y los casos de parotiditis hubieran permitido la identificación del problema.

**Interconexión con la base de datos de altas hospitalarias (CMBD):** Además de las anteriores, presenta una utilidad no explotada hasta ahora en nuestro país, consistente en la vigilancia activa de reacciones adversas siguientes a la vacunación. Pueden detectarse eventos no notificados a través del cruce de datos de vacunas administradas y altas hospitalarias por determinadas patologías en relación temporal con dicha administración: por ejemplo, episodios de convulsiones, trombocitopenia, Síndrome de Guillain-Barré, parálisis flácida, etc. La información obtenida debe ser posteriormente investigada a efectos de poder establecer la causalidad de los eventos detectados y monitorizar así la seguridad de las vacunas utilizadas.

**Interconexión con la base de datos de Causas de Mortalidad, Sistema de Vigilancia Microbiológica, etc.:** Aportará datos para la evaluación de los programas en todos los aspectos antes mencionados en la medida en que se vayan desarrollando utilidades concretas.

## Explotación de datos

La definición y diseño de las consultas o informes que se van a solicitar de la aplicación informática que gestiona el registro nominal de vacunación es el punto clave para que la herramienta tenga la máxima utilidad en la consecución de los objetivos definidos para este tipo de registro.

Se deben diseñar, al menos, las siguientes consultas o informes, con posibilidad de generar cartas dirigidas a los profesionales sanitarios o a la población, listados o documentos dependiendo de las necesidades y actividades de cada programa concreto.

- Informes de cobertura de vacunación (desagregación preferiblemente a nivel de cupo asistencial).
- Informes de vacunación realizada (informes de actividad por cupo asistencial).
- Informes de vacunación pendiente y vacunación atrasada con la periodicidad definida en función de los recursos de cada programa.
- Informes de cumplimiento correcto del calendario de vacunación.
- Informes sobre cobertura del registro: dosis registradas/dosis disponibles a fin de detectar la infranotificación de dosis administradas.

- Informes sobre la existencia de malas prácticas sistemáticas de vacunación previamente definidas.
- Ficha personal con resumen de vacunación e incidencias. Vacunas recibidas: nombre comercial, fabricante y lote, fecha y lugar de administración, reacciones adversas, contraindicaciones, pautas correctoras, etc.
- Certificados individuales acreditativos de las vacunas recibidas.
- Impresión del calendario de vacunación asociado a cada individuo.

## **Ventajas y utilidades de los registros poblacionales de tipo nominal**

Los registros poblacionales nominales, concebidos de acuerdo con las características y funcionalidades detalladas anteriormente, presentan ventajas y utilidades significativas en cuanto a la consecución de los objetivos mencionados, que van a repercutir en beneficios tanto para las familias y la comunidad, como para el sistema asistencial y para la salud pública:

- Permite el seguimiento individualizado y personalizado sobre el estado de vacunación.
- Facilita la captación activa desde el inicio del calendario.
- Permite establecer los sistemas de recuerdo/llamada: recuerdo de las dosis que quedan por recibir y llamada para reducir los casos de abandono de la vacunación de aquellas personas que no acuden a las citas.
- Permite localizar población a riesgo de infravacunación, es decir, aquellos sectores o grupos de población que, independientemente del motivo, presentan bajas coberturas.
- Permite obtener un certificado individual del estado de vacunación que puede ser acreditativo de las vacunas recibidas (en caso de viajes u otras circunstancias).
- Permite un fácil acceso a la información por parte de los profesionales sanitarios facilitando que los calendarios se completen, evitando la repetición innecesaria de dosis, etc.

- Facilita la identificación de personas vacunadas con lotes que se hayan visto involucrados en algún tipo de problema de seguridad o efectividad vacunal.
- Facilita la incorporación de nuevas vacunas y los cambios en los protocolos de vacunación al poder modificar el calendario asignado a cada persona incluida en el registro.
- Permite identificar malas prácticas sistemáticas de vacunación, como el retraso del inicio de la administración de determinados antígenos, utilización de presentaciones incorrectas (presentaciones para adultos utilizadas en niños o viceversa), utilización de vacunas caducadas, utilización de vacunas fuera de la edad recomendada, etc.
- Facilita una estimación más precisa de la efectividad y seguridad de las vacunas utilizadas.

## Nuevos sistemas para la incorporación de datos al registro

Parece evidente que un sistema de registro de vacunas poblacional y nominal en el que deben estar incluidos todos los niños y todas las vacunas recibidas con exhaustividad y exactitud requiere una mayor dotación tanto de recursos humanos como materiales que otro tipo de registros y se sustenta sólo con el compromiso de un esfuerzo adicional y continuado de todos los agentes que intervienen en la generación de los datos, sobre todo en el personal de enfermería. El futuro estará basado en la completa informatización de las historias clínicas y en ese momento, la fuente principal del registro nominal pasaría a ser el propio registro de actividad asistencial, lo que evitaría la puesta en marcha de actividades complementarias para conseguir la información necesaria. Mientras tanto, es imprescindible la **simplificación** en la incorporación de los datos.

Por otro lado, se advierte falta de **exhaustividad** a la hora de registrar los datos básicos sobre las vacunas administradas, fundamentalmente la identificación del laboratorio fabricante y el número de lote. Las causas de estas deficiencias que impiden la identificación unívoca de la vacuna administrada son, por una parte, el desconocimiento de la importancia y necesidad de consignar los datos cuando se administran vacunas ya que cuando se utilizan otras especialidades farmacéuticas no

suele ser necesario (su efectividad o seguridad no varían en función del laboratorio o del lote) y por otra, porque resulta un trabajo costoso si no se automatiza (la codificación internacional aplicada al mercado español puede necesitar hasta 12 dígitos para identificar un lote). Un trabajo llevado a cabo en la Comunidad de Murcia sobre un registro nominal que abarca a 449.918 personas y 2.429.861 dosis de vacunas administradas arroja los siguientes datos: el porcentaje de registros con el campo fabricante “vacío” es del 2,58%, y “desconocido” del 2,26%. El porcentaje de registros con lote “en blanco” es de un 39% y con lote “desconocido” un 2,4%. Esta situación no es esperable que sea mejor en los registros nominales de otras CCAA y parece evidente que la exhaustividad está bastante comprometida.

Un tercer factor, importante, es la **calidad** de los datos introducidos en el registro, entendiéndose ésta como la ausencia de errores al transferir la información desde el propio envase de la vacuna al registro nominal. La posibilidad de error se multiplica si la transferencia es manual y si ésta debe llevarse a cabo más de una vez (transferencia en papel desde el punto de vacunación al centro que informatiza y transferencia de nuevo manual para el proceso de informatización). En estudios de evaluación, se ha comprobado la existencia de un error global de transcripción de datos cuando se transfieren a mano al ordenador copiando la información de los registros originales de un 10%.

La transferencia de datos mediante **lectores de códigos de barras** automatiza el proceso por lo que lo simplifica y agiliza, a la vez que mejora muy sustancialmente la exhaustividad y calidad de los datos introducidos en un registro nominal. Esto ya es posible en la actualidad, al menos de forma parcial, ya que uno de los laboratorios líderes en la producción de vacunas infantiles ha incorporado ya en cada envase de algunas de sus vacunas una doble pegatina con un código de barras en el que se recoge la información sobre el fabricante, la identificación de la vacuna y el número de lote. La información se refleja tanto en forma codificada como en texto normal, de tal manera que una de las etiquetas autoadhesivas puede utilizarse para cumplimentar el registro y la otra para cumplimentar la cartilla de vacunación, cumpliendo así un doble objetivo. El uso de estas etiquetas y la transferencia al ordenador mediante un lector láser portátil conectado al equipo informático se ha mostrado como un método rápido y fiable. Un estudio realizado por el Instituto

Sueco para el Control de las Enfermedades, mostró que tan solo 3 de las 21.214 vacunaciones registradas por este método precisaron la transferencia manual de datos. Este sistema se utiliza ya en varias CCAA con un notable éxito ya que se dispone de etiquetas en las vacunas pentavalentes (DTPa-IPV-Hib), vacuna hepatitis B infantil, Triple Vírica y DTPa-Hib. La extensión de este sistema a las demás vacunas y a los demás fabricantes supondrá un importante avance de cara a conseguir una mayor facilidad, exhaustividad y calidad de los datos del registro nominal.

Cuando este sistema se aplica además a los datos de identificación personal y sanitaria y a los datos de identificación del centro de salud que administra la vacunación, la sistemática de registro se automatiza de forma completa. El sistema de código de barras para la identificación personal y sanitaria de la población se está también utilizando en varias CCAA. Las etiquetas son generadas por el propio registro o por la base de tarjeta sanitaria, pueden ser enviadas a las personas susceptibles de vacunación y pueden ser también generadas en los propios puntos de vacunación a través de la base de tarjeta sanitaria.

## Registro del proceso de vacunación en otro tipo de documentos

**1. Registro en la historia clínica:** Toda vacuna administrada debe quedar reflejada en la historia clínica individual de la persona que la recibe, al igual que cualquier otro proceso asistencial prevenido, diagnóstico o terapéutico. Deben anotarse los datos básicos sobre la vacuna: identificación de la vacuna, antígenos que contiene, fabricante, lote y fecha de administración. En este documento se recomienda añadir además el lugar anatómico de la inyección para poderlo relacionar con los efectos adversos de tipo local que pueden acontecer. Deben quedar registradas todas las reacciones adversas detectadas: Fecha, descripción: síntomas, inicio en horas tras la vacunación, duración, tratamiento requerido, evolución y desenlace. Deben anotarse también las contraindicaciones conocidas permanentes o temporales, su causa, indicando, si es posible determinarlo, si se trata de una contraindicación genérica a una vacuna o a alguno de sus componentes, a veces es posible utilizar otra vacuna con los mismos antígenos y libre del componente concreto que determina la contraindicación.

**2. Registro personal para el usuario:** Las personas pueden acudir a vacunarse a otros puntos de vacunación y, en ausencia de acceso telemático al registro centralizado, el registro personal será imprescindible para garantizar la calidad del servicio de vacunación. Este registro debe realizarse, siempre que sea posible, en los documentos oficiales que editan los programas de vacunación de las diferentes CCAA. Actualmente existen dos tipos de documentos para realizar el registro: la cartilla de salud infantil por un lado y los carnés de vacunación del adulto por otro. Esta dualidad dificulta el conocimiento sobre el grado de protección de las personas en las diferentes etapas de la vida y por lo tanto dificulta también el hecho de completar dicha protección. Una mejora en este sentido sería el diseño y utilización de un documento en el que se registren todas las vacunas administradas a una persona a lo largo de su vida. Los profesionales sanitarios deben actualizar este documento con cada vacuna administrada. En caso de pérdida debería rellenarse otro documento con los datos que figuran en la historia clínica e identificar este nuevo documento como duplicado para evitar errores posteriores. En este documento deberían registrarse, al menos, los datos básicos de la vacuna administrada y los datos relevantes sobre reacciones adversas y contraindicaciones. Las etiquetas con la información sobre la vacuna administrada en forma de código de barras y texto de forma conjunta facilitan también esta labor.

## **Registro de notificaciones de reacciones adversas siguientes a la vacunación**

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 que realiza la población de las reacciones adversas puede condicionar la aceptabilidad 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. En este sentido, el Global Advisory Group del PAI (OMS) recomienda que todos los programas de vacunación monitoricen estos sucesos adversos.

La propia definición de una reacción adversa siguiente a la vacunación (RASV) implica únicamente una asociación temporal de un suceso clínicamente adverso con la administración de una dosis de vacuna e implica un criterio subjetivo de causalidad. Se trata pues de impulsar la notificación de cualquier RASV para proceder a la investigación causal.

Las RASV pueden ser inducidas por la vacunación, relacionadas con errores programáticos (almacenaje, manipulación o administración de vacunas), coincidentes temporalmente con la vacunación o de origen desconocido. El objetivo de la vigilancia es identificar para poder evitar las RASV de origen programático, principales causas de RASV por su frecuencia. Es preciso, por lo tanto, investigar para corregir y esto se debe hacer con rapidez para evitar nuevos casos que podrían haber sido prevenidos. Las RASV de causa desconocida o las inducidas por la vacuna también deben ser investigadas con total transparencia ya que ésto ayudará a reforzar la confianza de la población en los programas de vacunación. La principal consecuencia de esta vigilancia debe ser “minimizar los riesgos asociados a la inmunización y mantener la confianza de la población en los programas de vacunación” (EUROPI).

El Programa de Notificación Espontánea a través de la Tarjeta Amarilla tiene por objetivo la recopilación de datos de diferentes fuentes que “permite contemplar una perspectiva más completa de la seguridad de los medicamentos y generar posibles alertas...”, es decir se trata de acumular datos para descubrir nuevas reacciones adversas no descritas previamente o ver la incidencia real de reacciones adversas de rara incidencia. Se basa en la notificación voluntaria y espontánea mediante el envío, normalmente por correo postal, de una tarjeta amarilla con datos básicos sobre reacciones adversas a cualquier medicamento.

Parece obvio que la información sobre las reacciones adversas siguientes a la vacunación es una información para la acción y precisa



de una agilidad que no tiene el Programa de Notificación Espontánea a través de la Tarjeta Amarilla.

Los programas de vacunación deben instaurar su propio sistema de información para dar soporte a la notificación y posterior investigación de las reacciones adversas, bien de forma coordinada con el Sistema Español de Farmacovigilancia, bien de forma independiente si esta coordinación no se alcanza.

En resumen, los registros nominales de vacunación representan potentes herramientas para la evaluación y mejora de los programas de vacunación, precisan de un esfuerzo adicional de todas las personas implicadas en el proceso de vacunación pero aportan una información imposible de conseguir mediante otro tipo de registros. La automatización de la introducción de los datos permitirá simplificar y agilizar los procedimientos del registro además de aumentar la exhaustividad y calidad de los datos. Presentan además potencialidades aún no explotadas que se deberán abordar con el objetivo de mejorar el control de las enfermedades inmunoprevenibles.

## **Bibliografía**

- Batalla J, Carbó JM, Bayas JM. "Registros de Vacunaciones". En Salleras L. Vacunaciones preventivas: Principios y Aplicaciones (2ª edición). Barcelona; Ed. Masson, 2003; 721-730.
- Bernal González PJ, Navarro Alonso JA. "Registros Vacunales". En Javier de Arístegui. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao. Ed. Ciclo Editorial S.L. 2004; 165-180.
- Bernal González PJ, Méndez Díaz JA, Navarro Alonso JA, Pérez Mantín JJ. "Calidad del registro nominal de vacunas de la Región de Murcia: evaluación de los campos fabricante y lote". Vacunas 2004; 5: 83-86.
- Bobo JK, Gale JL, Thapa PB et al. Risk factors for delayed immunization in a random sample of 1163 from Oregon and Washington. Pediatrics 1993; 91: 308-314.
- Bolton P, Holt E, Ross A et al. Estimating vaccination coverage using parental recall, vaccination cards and medical records. Public Health Rep 1998; 113: 521-526.

- CDC. Development of Community and State- Based Immunization Registries.
- CDC. Sample design and procedures to produce estimates of vaccination coverage in the National Immunization Survey. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, CDC National Immunization Program, april 17, 1996.
- Farjas P, Zubizarreta R, Rego E. "Evaluación de las coberturas vacunales". En Salleras L. Vacunaciones preventivas: Principios y Aplicaciones (2ª edición). Barcelona; Ed. Masson, 2003; 773-780.
- Farjas P, Zubizarreta R, Rego E. et al. "Indicadores de resultados de los programas de vacunaciones: Coberturas vacunales". *Vacunas* 2001; 4: 158-163.
- Gershon AA. Present and future challenges of immunizations on the health of our patients. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 445-449.
- Grossman M. Immunization. Past successes, future challenges. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:325-333.
- Guérin N. Assesing immunization coverage: how and why? *Vaccine* 1998; 16: S81-S-83.
- Heijbel H. "Improving vaccine safety through the use of immunization registers and bar code labelled vaccines". *Vaccine* 2002; 20:75-77.
- Verstraeten T, DeStefano F, Chen RT, Miller E. Vaccine safety surveillance using large linked databases: opportunities, hazards and proposed guidelines. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2:21-29.
- Wilton R, Pennisi AJ. "Evaluating the accuracy of transcribed computer-stored immunization data". *Pediatrics* 1994:902-906.
- <http://www.cdc.gov/nip/registry/min-funct-stds2001.htm#1>, consultado el día 3 de marzo de 2005.
- <http://www.vaers.org> consultado el día 3 de marzo de 2005.



## Capítulo 21

### FUNCIONES DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN LA VACUNACIÓN

JUAN J. PICAZO, GLORIA MATOS CHAÍN, ALBERTO MARIANO LÁZARO  
Y CRISTINA CEDRÚN LASTRÁ

#### Papel de la enfermería en la vacunación

El personal de enfermería juega un papel fundamental en el tema de la vacunación debido, por un lado, a su vertiente técnica (mantenimiento de la cadena del frío) y por otro la vertiente de atención directa (administración de vacunas) en el centro sanitario o en el medio escolar, así como en la mejora de las coberturas vacunales y sensibilización de la población.

En los centros sanitarios se debe designar entre el personal de enfermería un responsable de vacunaciones encargado de gestionar la provisión de vacunas, la logística de la cadena de frío, evaluar la actividad asistencial y educativa relacionada con la vacunación, supervisar el sistema de registro.

#### Estándares para la práctica vacunal en enfermería

- Motivación y formación continuada sobre vacunación del profesional de enfermería. Vacunología Basada en la Evidencia.
- Facilidad de acceso a los servicios vacunales (flexibilidad de horarios, citas, etc.).

- Eliminación de la burocracia innecesaria para hacer efectiva la administración de una vacuna.
- El coste de la vacuna debe ser bajo o gratuito. Este punto depende más bien de política sanitaria, no directamente de Enfermería.
- Aprovechar cualquier ocasión para vacunar al paciente (vacunación oportunista).
- Educación sanitaria de la población para vencer las barreras, miedos y falsas concepciones sobre vacunación.
- Encuesta vacunal previa para detectar contraindicaciones o identificar situaciones especiales.
- No administrar la vacuna sólo en el caso de contraindicación correctamente establecida (evitar falsas contraindicaciones).
- Registro adecuado de las acciones vacunales.
- Coordinación de los calendarios vacunales con otros calendarios preventivos y asistenciales.
- Notificación correcta de efectos adversos.
- Disponibilidad de tiempo necesario para administrar adecuadamente las vacunas.
- Existencia de infraestructura y apoyo institucional necesario.

## **1. Mantenimiento de la cadena de frío**

Se denomina cadena o red de frío al sistema de conservación estable y controlado (temperatura idónea), manejo, transporte y distribución de las vacunas, que permita conservar su eficacia desde su salida del laboratorio fabricante hasta el lugar donde se va a efectuar la vacunación.

### **1.1. ELEMENTOS DE UNA CADENA DE FRÍO EN LOS PUNTOS DE VACUNACIÓN**

#### ***1.1.1. Equipamiento material: Frigoríficos***

Es el elemento más adecuado para el almacenamiento cuando no se necesita una gran cantidad de almacenaje, como en los centros de vacunación:

- a) Para la adquisición del modelo más adecuado, es preciso un estudio de las necesidades considerando:
- Capacidad: determinada por el volumen medio de vacunas a almacenar.
  - Idoneidad: se elegirán frigoríficos dotados de termostato (2-8 °C) y congelador que proporcione una temperatura entre -15° y -25 °C.
  - Capacidad de congelación de acumuladores de frío.
  - Fuentes de energía y duración de la conservación de frío (sobre todo en lugares de aprovisionamiento intermitente de energía): Estar dotado de sistemas de alarma y generadores eléctricos de emergencia que se activan si se desconecta accidentalmente el refrigerador.
  - Fiabilidad y disponibilidad de piezas de recambio.
- b) Instalación:
- En el lugar adecuado de almacenamiento, resguardado de toda fuente de calor, a unos 15 cm de distancia de la pared para permitir que el calor se disperse.
  - Conectarlo a la red general, no a derivaciones, para evitar desconexión accidental.
- c) Instalar un termómetro de máximas-mínimas dentro del refrigerador, en la parte central (nunca en la puerta), para verificar la temperatura, así como un termógrafo, que registra la estabilidad y posibles cambios.
- d) Las bandejas para contener vacunas deben ser de malla metálica o tener perforaciones en la base para evitar acumulación de líquidos. Así, los frascos y ampollas se mantienen limpios y secos y se facilita la circulación de aire frío en el interior del frigorífico. Las bandejas se usan para mantener las neveras ordenadas y los frascos clasificados, lo cual facilita la identificación de cada vacuna.
- e) En el compartimento del congelador, colocar acumuladores de frío (bolsa Ice-Pack) y en los estantes inferiores, botellas llenas de suero fisiológico ya que ayudan a estabilizar la temperatura interna del frigorífico y mantienen una red de frío de seguridad (durante 6-12 horas) en caso de avería.

f) Descongelar periódicamente (el acumulo de escarcha disminuye la capacidad frigorífica).

h) Recomendaciones de almacenamiento:

- El total de vacunas, solventes y botellas de agua debe ocupar como máximo la mitad del espacio disponible en la nevera. Si ocupa un espacio mayor puede no existir la suficiente circulación de aire para mantener las vacunas a la temperatura adecuada.
- No almacenar ningún otro material (alimentos, bebidas, etc.), en un frigorífico destinado a vacunas. El calor que desprenden los alimentos o bebidas y el número de veces que se abre la puerta para meterlos o sacarlos, pone en peligro la estabilidad de la temperatura interna de la nevera.
- Ubicación:
  - No guardar las vacunas en los estantes de la puerta del frigorífico al ser un lugar donde la temperatura es más elevada y no se mantiene constante. Guardar en los estantes centrales dejando espacio alrededor de las cajas y evitando que toquen las paredes del frigorífico.
  - Las vacunas de uso más frecuente se deben almacenar en las zonas más accesibles para limitar el número y duración de aperturas en la puerta.
  - Las vacunas con fecha de caducidad más próxima, se colocarán de forma que estén más fácilmente accesibles que aquellas con fecha de caducidad posteriores. Retirar lo antes posible las vacunas caducadas para evitar su uso accidental.
  - Las vacunas más sensibles al calor: polio oral, triple vírica, sarampión, rubéola, BCG y fiebre amarilla, deben estar situadas en la parte más fría de la nevera pero nunca en el congelador.
  - Las vacunas que en su composición lleven adyuvantes que contribuyan a formas físicas de suspensiones coloidales nunca deben ser congeladas porque perderían su potencia inmunogénica.
- Señalización: Es aconsejable señalar en un croquis colocado en el exterior del frigorífico, la ubicación de las vacunas para facilitar su

localización, evitar aperturas innecesarias y limitar la duración de éstas. En el interior de las neveras deben señalizarse los estantes o zonas de almacenamiento indicando al menos el tipo de vacunas.

### ***1.1.2. Cadena móvil: Contenedores isotérmicos y neveras portátiles***

Los contenedores isotérmicos permiten transportar grandes cantidades de vacunas hacia el lugar de vacunación. Tienen que estar bien aislados, ser sólidos y estancos. Permiten guardar las vacunas en frío durante el transporte y en el caso de avería del frigorífico. Vida media de refrigeración: 50 a 150 horas.

Las neveras portátiles se utilizan cuando hay que transportar pocas vacunas. Son útiles para llevar vacunas a otros centros o recogerlas, o cuando la administración de la vacuna se ha de realizar a un paciente que no puede desplazarse al centro sanitario y hay que aplicarla en su domicilio. Procurar un tiempo mínimo de transporte y abrirlas solamente cuando sea imprescindible.

A la hora de adquirirlas hay que valorar: su capacidad de stockage, autonomía (intervalo de tiempo que tarda en alcanzar una temperatura crítica), peso y robustez y adecuación de acumuladores. Las neveras portátiles más adecuadas son las que garantizan una duración de conservación mayor con el menor número de acumuladores, ya que son las más eficaces y, a la vez, las más ligeras.

Los acumuladores de frío son un elemento imprescindible para el transporte y el almacenamiento. También se usa en el caso de averías y en las vacunaciones que se realizan fuera del centro de vacunación. Está desaconsejado el uso de acumuladores con orificios portavacunas. Al elegir los acumuladores, hay que tener en cuenta que su tamaño debe ser adecuado a los congeladores, frigoríficos y neveras portátiles de las que se dispone. Se aconsejan modelos de 0,4 litros para neveras pequeñas y 0,6 litros para neveras grandes. Es preciso disponer de 2 juegos de acumuladores, ya que mientras se usa uno, el otro está congelado.

Al sacarlos del congelador deben dejarse a temperatura ambiente 1-5 minutos (hasta que aparezcan gotitas de condensación en la superficie) antes de meterlos en los contenedores de transporte para evitar el excesivo enfriamiento de las vacunas. Se evitará el contacto directo de

las vacunas con los acumuladores de frío y las paredes de las neveras y contenedores isotérmicos, mediante aislamiento con papel o cartón para evitar la congelación de las vacunas inactivadas, sobre todo aquellas absorbidas.

Las vacunas fotosensibles deberán protegerse de la luz.

### ***1.1.3. Importancia del personal***

En los puntos de vacunación debe existir una persona responsable de la cadena de frío que realizará las siguientes actividades:

- a) Comprobar diariamente, al comienzo y al final de cada jornada laboral, que las temperaturas máxima y mínima que marca el termómetro y registra el termógrafo se encuentren entre 2 y 8 °C., y registrar dichas temperaturas en la gráfica mensual de temperaturas máximas y mínimas.
- b) Comprobar que el almacenamiento de las vacunas se realiza de manera adecuada.
- c) Comprobar periódicamente el espesor de la capa de hielo del congelador (que no debe superar los 5 mm de espesor).
- d) Comprobar las existencias con el fin de asegurar la disponibilidad de vacuna en todo momento y evitar excesos de almacenaje.
- e) Controlar las fechas de caducidad de cada lote, retirando aquellas vacunas que la superen.
- f) En el momento de recepción de las vacunas, sobre todo si la distribución es directa desde el laboratorio fabricante: inspeccionará la tarjeta de control tiempo-temperatura y comprobará que no hay viales rotos, congelados, o con la etiqueta desprendida. También deberá comprobar que la cantidad y fecha de caducidad de las vacunas recibidas son adecuadas.
- g) Notificar cualquier incidencia en la cadena de frío.

## **1.2. LOGÍSTICA DE LA CADENA DE FRÍO**

Hablamos de logística de los programas de vacunación cuando al mantenimiento de la cadena del frío le añadimos una planificación operativa que permita garantizar la calidad integral de la vacunación. Para



ésto, todo el personal implicado debe conocer cómo y por qué se han de conservar las vacunas.

Hay varias etapas en la elaboración de una logística de la cadena de frío:

### ***1.2.1. Elección de la estrategia de reparto de las vacunas***

Desde el punto central a los puntos de vacunación, que pueden ser fijos, con personal y material permanente, o móviles, mediante un personal que se desplaza hacia los puntos de vacunación que no disponen de ningún medio de refrigeración en este caso.

### ***1.2.2. Elección del lugar de almacenaje***

Para elegir el sitio de almacenamiento de las vacunas hay que tener en cuenta los medios de mantenimiento y el personal disponible.

### ***1.2.3. Elección del método de distribución de las vacunas***

El riesgo de dañarse las vacunas a consecuencia de averías del refrigerador es menor con existencias reducidas. La distribución frecuente permite disminuir los riesgos de caducidad de las vacunas.

### ***1.2.4. Cálculo de la capacidad del almacenaje***

Se debe basar en la frecuencia de las distribuciones, así como en el número de dosis utilizadas durante un período de tiempo determinado, en la importancia de las existencias de reserva y del material frigorífico.

Es preciso solicitar sólo la cantidad necesaria hasta el siguiente periodo de aprovisionamiento. El exceso de stock puede implicar el deterioro o caducidad de las vacunas, la falta de stock puede conllevar el desabastecimiento de la población.

*Stock de reserva:* es el porcentaje de vacuna que debe sumarse a la previsión de consumo para poder hacer frente a las variaciones imprevisibles de la demanda de vacunas (aumento brusco de la población, incremento de la demanda como consecuencia de campañas divulgativas, rotura de la cadena del frío, etc.). Otro factor que exige aplicar un porcentaje de reserva sobre el cálculo de la previsión de vacunas es la tasa

de pérdida que debe asociarse a cada una de ellas. Para la mayoría de las vacunas es imposible tener una tasa de pérdidas igual a cero. La vacuna que presenta una mayor tasa de pérdida es la anti-poliomielítica oral, seguida de las vacunas DTP en presentación multidosis. Así pues, al finalizar el vial se obtiene menos dosis que las indicadas por el fabricante. En general, la reserva estándar se sitúa alrededor del 25% del consumo estimado.

*Stock máximo:* es la cantidad de vacuna que es necesario tener almacenada al iniciarse cada periodo de aprovisionamiento.

El cálculo de la previsión de vacunas se puede llevar a cabo basándonos en los datos de consumo previo, siendo necesario para ello disponer de al menos tres ciclos informativos. El Consumo Estimado es la suma del Consumo Anterior más el porcentaje de Reserva que se aplica en cada vacuna. Al realizar un pedido de vacunas se restará al consumo estimado el stock residual del pedido anterior. En el caso de no disponer de datos del consumo anterior el cálculo debe hacerse para cubrir al 100% de la población diana si desconocemos datos sobre la cobertura vacunal.

### **1.2.5. Elección del material necesario**

#### **1.2.6. Tarjeta de control**

La distribución de la vacuna desde el laboratorio fabricante debe acompañarse del criostato y de la tarjeta de control "Monitor Mark Time-Temperature Integrator Tag" o similar. Una vez que la vacuna llega al punto de vacunación, la tarjeta control que la acompaña debe ser revisada; si se comprueba que está inactivada o que ha virado de color por haber estado sometida a temperaturas superiores a 8-10 °C, la vacuna debe ser rechazada.

#### **1.2.7. Conservación**

##### **a) Apertura de los envases**

Los envases multidosis deben ser agotados durante la sesión de vacunación. Conviene ajustar los horarios y citas vacunales de modo que todo el envase pueda ser agotado en la misma jornada. En todo caso, su manejo tendrá que realizarse con la máxima asepsia para evitar su contaminación y por un tiempo no superior a 24 horas, por ésto se aconse-

ja apuntar la fecha de apertura en el envase. Las dosis no aplicadas de estos viales abiertos deben ser eliminadas.

Las vacunas liofilizadas reconstituidas no aplicadas durante las 8 horas siguientes a su preparación, deberán ser desechadas. Una vez abierto el envase multidosis, no debe ser expuesto a la luz ni a la temperatura ambiente mientras se administran las sucesivas dosis. Se debe retornar el envase al frigorífico si la aplicación de la siguiente dosis no es inmediata.

### **b) Exposición a la luz**

Las vacunas víricas deben preservarse de la luz. Su conservación y manipulación ha de ser muy cuidadosa debido a su inestabilidad, ya que sufren pérdida del 50% de actividad después de la 5ª hora de exposición a la temperatura ambiente.

### **c) Temperatura**

La temperatura ideal de almacenamiento es de 2 a 8 °C. La temperatura interna del frigorífico no debe exceder nunca los 10 °C.

Un estudio de la OMS sobre la estabilidad de las vacunas expuestas al calor, encontró que las anatoxinas tetánica y diftérica eran las más estables, seguidas por la vacuna de la tos ferina asociada a difteria y tétanos, después la polio inactivada, la BCG liofilizada, la del sarampión y la polio oral.

Las vacunas diftérica y tetánica pueden resistir temperaturas tan elevadas como los 37 °C durante varios meses, mientras que la vacuna del sarampión liofilizada reconstituida no es estable más que durante algunas horas.

En determinadas circunstancias, ciertas vacunas pueden ser congeladas durante su almacenamiento a gran escala, como las vacunas liofilizadas virales vivas atenuadas, polio oral, fiebre amarilla, rubéola liofilizada, parotiditis y sarampión liofilizadas. De todas formas, en ocasiones, su acondicionamiento unitario con el solvente contraindica su congelación ya que la ampolla del solvente corre el riesgo de estallar si se congela. Por el contrario, otras vacunas no deben congelarse nunca (cólera, polio, rabia, tétanos, Hib, gripe), sobre todo las vacunas inactivadas y las absorbidas. La congelación de estas vacunas puede anular su actividad y contraindicar formalmente su utilización (DTP o DT). Es útil hacer la prueba

de la agitación para ver si hay floculación. Las vacunas absorbidas congeladas presentan partículas granuladas o flóculos al descongelarse, que sedimentan en 30 minutos y forman un depósito con una capa de líquido claro, indicando que la vacuna ha sido congelada y está inactivada. En el caso de las vacunas liofilizadas, se aconseja que el solvente permanezca también en la nevera, evitando así el aumento de la temperatura del producto liofilizado al mezclarlo con el solvente, y previniendo por lo tanto la pérdida de sus características.

### **Controladores de temperatura**

- Termógrafos: registran la temperatura de forma continuada. Permiten conocer con exactitud las oscilaciones de temperatura que ha sufrido el frigorífico.
- Termómetros: se recomiendan los de máxima y mínima para conocer en cada intervalo de tiempo las temperaturas máximas y mínimas alcanzadas.
- Indicadores químicos:
  - De frío: son indicadores de temperatura irreversibles (de un solo uso) que muestran si las vacunas han estado expuestas a temperaturas excesivamente bajas.
  - De temperatura: alertan sobre la exposición de las vacunas a una temperatura mayor de la deseada. Generalmente son etiquetas adhesivas, que fijadas sobre el producto, revela su exposición a una determinada temperatura, sobrepasada la cual se autoactiva y aparece un cambio de color en el indicador.
  - Indicadores para acumuladores de frío: Se trata de indicadores de temperatura reversibles, destinados a evitar la congelación por contacto con el acumulador, en algunas vacunas como la antitetánica o la DTP. Indica que el acumulador ha alcanzado +4 °C y en consecuencia puede usarse para el transporte sin riesgo de congelación.

#### ***d) Interrupción de la cadena del frío***

No siempre resulta evidente la interrupción de la cadena del frío por lo que es imprescindible:

- Disponer de dispositivos automáticos electrónicos que por medios gráficos (u otros) acusen los accidentes sufridos por la instalación que puedan trascender en perjuicios de la calidad de las vacunas almacenadas.
- Que el personal responsable: controle la temperatura del refrigerador, conozca la termoestabilidad de las vacunas (tabla 1) y la modificación de su aspecto al alterarse la temperatura.

Si hay alteración de la cadena del frío, congelación o descongelación accidental se valorarán:

- Duración de la interrupción: calcular el tiempo que han estado las vacunas sometidas a una temperatura inadecuada, en el caso de no saberlo con exactitud se tomará el tiempo transcurrido desde la última lectura de temperatura.
- Identificar el motivo e intentar solucionarlo. En muchas ocasiones están motivadas por una manipulación incorrecta del termostato, por tanto éste solo debe ser regulado por el responsable de la cadena del frío y monitorizar las temperaturas en cuando se modifique la posición de este elemento del frigorífico de vacunas.

#### **Medidas utilizadas para proteger a las vacunas:**

- Si la avería es de escasa duración, se mantendrá cerrada la puerta del frigorífico y se controlará posteriormente la temperatura y la estabilidad de dicha temperatura. En caso de corte de fluido eléctrico las neveras están capacitadas para mantener su temperatura interna durante al menos 6 horas, siempre que se mantengan cerradas.
- Si se prevé una avería de larga duración, se trasladarán las vacunas con acumuladores de frío a una nevera bien controlada.
- Temperaturas máxima y mínima registradas. Si son mayores a 15 °C o inferiores a 0 °C, contactar con el servicio pertinente del suministrador para valorar el estado de las vacunas (marcar los viales afectados y remitir una muestra no usada para su evaluación, manteniendo la cadena del frío, no utilizándose los lotes afectados hasta que haya sido comprobada su actividad). La notificación debe ir acompañada de los siguientes datos: centro de vacunación, responsable, fecha y duración, descripción de la avería, registro de temperaturas máxima, mínima y actual, junto con el tipo de vacuna, lote, nombre comercial, número de dosis y fecha de caducidad.

**Tabla 1. Termoestabilidad de las vacunas**

VACUNA	TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO				
	0-8 °C	22-25 °C	35-37 °C	>37 °C	Observaciones
<b>ANTIPOLIO ORAL (Tipo Sabin)</b>	Estable durante 6-12 meses	Inestable. 50% de pérdida de actividad después de 20 días. Ciertas vacunas pueden conservar un título aceptable durante 1-2 semanas	Muy inestable. Pérdida de título aceptable al cabo de 1-3 días	Muy inestable. 41 °C: 50% de actividad después de 1 día. 50 °C: pérdida de títulos aceptables al cabo 1-3 horas	De todas las vacunas incluidas en el calendario es la más sensible al aumento de temperatura
<b>TOS FERINA</b>	Almacenamiento satisfactorio durante 18-24 meses aunque con disminución lenta y continua de su potencia	Estabilidad variable. Algunas vacunas permanecen estables durante 2 semanas	Estabilidad variable: algunas vacunas pierden el 50% de potencia después de 7 días de almacenamiento	A 45 °C pérdida del 10% de potencia por día. Pérdida rápida de actividad a 50 °C	El componente pertusis es el factor limitante para esta vacuna. No debe ser congelada
<b>TRIPLE VÍRICA sarampión, rubéola, parotiditis</b>	Estable durante 2 años	Mantiene una actividad satisfactoria durante 1 mes	Mantiene una potencia satisfactoria durante 1 semana	50% de pérdida de actividad después de 2-3 días de exposición a 41 °C	El componente sarampión es el factor limitante de esta vacuna. Una vez reconstituida debe administrarse inmediatamente. Debe protegerse de la luz
<b>TOXOIDE TETÁNICO Y DIFTÉRICO</b>	Estable durante 3-7 años	Estable durante meses	Estable por lo menos durante 6 semanas	A 45 °C: estable durante 2 semanas. A 53°C: pérdida de actividad después de pocos días	No debe ser congelada
<b>HEPATITIS B</b>	Estable durante 2-4 años	Estable durante meses	Estable durante semanas	A 45 °C estable durante días	No debe ser congelada

Tabla 1. (cont.)

VACUNA	TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO				Observaciones
	0-8 °C	22-25 °C	35-37 °C	>37 °C	
<b>ANTIPOLIO INACTIVADA (Tipo Salk)</b>	Estable durante 1-4 años	Descenso de la capacidad del antígeno D para el tipo 1 al cabo de 20 días	Pérdida total del antígeno D para el tipo 1 en algunas vacunas		
<b>ANTIRRÁBICA De células diploides</b>	Estable durante 3-5 años	11 semanas	Estable durante 4 semanas		
<b>BCG</b>	Estable durante 1 año	Estabilidad variable: A los 3 meses de exposición pierde un 20-30% de su potencia.	Estabilidad variable: A los 3-14 días de exposición pierde un 20% de su potencia.	Inestable. A los 70 °C: pérdida del 50% de actividad después de 30 minutos de exposición	Una vez reconstituida la vacuna debe ser utilizada en una sesión de vacunación (máximo 5-6 horas). Debe protegerse de la luz
<b>ANTIMENIN- GOCÓCICA</b>	Estable durante 2 años	Grupo A: Estable durante 12 días Grupo A + C: estable durante meses	A las 4 semanas: pérdida de un 50% de actividad		
<b>ANTITIFOIDEA oral</b>	Necesita refrigeración. Su actividad depende del contenido residual	Almacenamiento prolongado resulta en progresiva pérdida	Rápido descenso de contenido viable. Conserva mínima actividad durante 12 horas de exposición		
<b>ENCEFALITIS JAPONESA</b>	Estable durante 1 año	Estable durante 20 semanas	Estable durante 6 semanas	A 40 °C: pérdida del 10% de actividad después de 2 semanas y 27% después de 6 semanas	
<b>ANTI FIEBRE AMARILLA</b>	Estable durante 2-3 años	Pérdida de actividad del 50% después de 3-10 meses	Pérdida de actividad del 50% después de 10-20 días		

- Para otras subidas de temperatura (entre 10-15 °C) siempre se tendrá en cuenta la pérdida de potencia porque las subidas de temperatura son acumulativas.
- Aspecto físico de las vacunas.
- Tipo de vacunas afectadas (consultar la tabla de termoestabilidad). Si hay vacunas congeladas se desecharán todas las vacunas almacenadas a excepción de anti-polio oral, anti-rubéola y triple vírica, que no se inactivan por congelación.

### ***e) Caducidad***

La fecha de caducidad será siempre el último día del mes indicado en el envase. Nunca utilizar vacunas caducadas.

## **2. Normas generales de administración de vacunas**

### **2.1. LUGAR Y VÍA DE INMUNIZACIÓN**

Las vacunas inyectables deben aplicarse en el lugar con el menor riesgo de que se pueda producir una lesión local de vasos, nervios o tejidos, por lo que deben usarse agujas con la longitud y calibre adecuados (tabla 2).

#### ***2.1.1. Administración Intramuscular (i.m.)***

Introducción en masa muscular profunda de un producto biológico (vacuna o inmunoglobulina) que será absorbido de forma rápida. Es la vía de elección para las vacunas fraccionadas o que contienen aluminio como adyuvante. Esta vía debe ser evitada en pacientes con diátesis hemorrágica.

Los lugares preferidos para administrar las vacunas por vía i.m. son:

- a) La cara anterolateral del muslo (músculo vasto externo). Localización indicada para recién nacidos, lactantes y niños menores de 12 meses. En niños de 12 a 36 meses es preferible esta localización a no ser que el deltoides esté bien desarrollado. Para localizar el punto de inyección se divide en tres partes iguales el espacio entre el trocánter mayor del fémur y la rodilla y se traza una línea media horizontal que



**Tabla 2. Aguja: diámetros y longitudes**

VÍA ADMINISTRACIÓN (ángulo de inserción)	CALIBRE (G) (mm)	LONGITUD (cm)	COLOR CONO
<b>Intradérmica (15°)</b>			
• Antebrazo	25 (0,5 mm)	1,6	Naranja
• 1/3 superior brazo	27 (0,4 mm)	1,8	Gris
<b>Subcutánea (45°)</b>			
	25 (0,5 mm)	1,6	Naranja
	27 (0,4 mm)	1,8	Gris
<b>Intramuscular (90°)</b>			
- Niño bajo peso (vasto ext.)	25 (0,5 mm)	1,6	Naranja
- Niño (deltoides)	23 - 25 (0,6 - 0,5 mm)	2,5 - 1,6	Azul-Naranja
- Niño (vasto ext.)	22 - 23 (0,7 - 0,6 mm)	3 - 2,5	Negra-azul
- Niño (glúteo)	23 (0,6 mm)	2,5	Azul
- Adulto (deltoides)	23 (0,6 mm)	2,5	Azul (verde en obesos)
- Adulto (glúteo)	21 (0,8 mm)	4	Verde

G=Gauges

Fuente: Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunaciones en Pediatría. 2ª Edición. Madrid, 2001.

divida la parte externa del muslo. En el tercio medio, justo encima de la línea horizontal se encuentra el punto de inyección. El decúbito supino es la mejor posición para colocar al niño al estar el muslo más relajado.

- b) El músculo deltoides del brazo. En niños mayores de 36 meses (o de 12-36 meses si el deltoides está bien desarrollado), adolescentes y adultos. El punto de inyección sería el espacio delimitado por el triángulo de base en el borde inferior del acromion y el vértice, debajo del lugar de inserción del músculo deltoides.
- a) El cuadrante superior externo de los glúteos, normalmente no debe usarse para inmunizaciones, en especial en los lactantes, pues se corre el riesgo de lesionar el nervio ciático. Se utilizará excepcionalmente y sólo en mayores de 3 años o aquellos que caminen desde al menos un año antes. La región glútea de los niños está formada principalmente de grasa, por lo que si se administra la vacuna en esa zona, la velocidad de absorción podría quedar disminuida.

La aguja que se emplea para inyección i.m. debe tener la longitud suficiente para llegar al músculo (tabla 2). La inyección subcutánea de

agentes inmunizantes para uso intramuscular puede hacer disminuir la eficacia y aumentar el riesgo de que se produzcan reacciones locales. Las vacunas que contienen adyuvantes deben inyectarse profundamente en la masa muscular, jamás deben administrarse en forma subcutánea o intradérmica porque pueden provocar irritación local, inflamación, formación de granulomas o necrosis.

El ángulo de inyección de la aguja con respecto a la piel debe ser de 90°.

### **2.1.2. Administración subcutánea**

Introducción en el interior del tejido conjuntivo, debajo de la piel, de una vacuna que será absorbida lentamente.

Las inyecciones subcutáneas pueden aplicarse en:

- a) la cara anterolateral del muslo en los niños menores de 1 año.
- b) en la parte superior del brazo, región deltoidea, en niños mayores de 1 año y adultos.

Se debe insertar la aguja en el pliegue producido al pellizcar con los dedos la piel y el tejido subcutáneo. El ángulo de inyección de la aguja con respecto a la piel debe ser de 45° (ver figura 4 y 7, capítulo 5).

### **2.1.3. Intradérmica**

Esta vía se utiliza para la administración, las vacunas BCG, cólera y rabia (VCDH). Consiste en la introducción dentro de la dermis (en el tercio superior del brazo), del producto biológico que será absorbido de forma lenta y local. La aguja se insertará con el bisel hacia arriba y un ángulo de 15° paralelo al eje longitudinal del antebrazo. La inyección ha de ser lenta y, si es correcta, aparecerá una pequeña papula en el punto de inyección que desaparece espontáneamente en 10-30 minutos.

### **2.1.4. Administración oral**

Es la vía utilizada para administrar algunas vacunas (antipolio oral en forma líquida, antitífica Ty21a en cápsulas y anticólera CVD103-HgR liofilizada). Si se utilizan viales monodosis se darán directamente en la boca. En el caso de viales multidosis se administrarán con una cuchara de un

solo uso que contenga la dosis correspondiente. En caso de regurgitación o vómito en los primeros 5-10 minutos tras la administración de la vacuna se aconseja administrar una nueva dosis. Si vuelve a vomitar esta nueva dosis, hay que valorar posponer la administración para otra visita, no registrando esta dosis como administrada.

## 2.2. TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN

El personal responsable de administrar las vacunas debe tener una información adecuada respecto a la manipulación, administración y contraindicaciones de las mismas.

El personal que administre las vacunas debe adoptar las medidas necesarias para minimizar los riesgos derivados de la utilización de material no estéril o aplicación de una técnica inadecuada: inoculación accidental, transmisión o producción de infecciones y generación de traumatismos percutáneos. Asimismo, debe estar capacitado para el manejo y tratamiento inmediato de posibles reacciones anafilácticas.

Antes de proceder a la administración del preparado vacunal se debe:

- Revisar el protocolo y la monografía de la vacuna a administrar si no se está familiarizado con ella.
- Revisar la historia clínica y el carnet de vacunación del paciente y realizar una anamnesis para: identificar la existencia de contraindicaciones, situaciones especiales, interacciones con otros tratamientos, intervalos de administración con otras vacunas y gammaglobulinas.
- Informar al paciente o sus representantes legales sobre la vacuna/s que se le van a aplicar, sus beneficios, los aspectos que causen duda o confusión, sus posibles riesgos y cómo deben actuar o adónde acudir en caso de una reacción vacunal. En todo caso, la administración de medicamentos para tratar este tipo de reacciones será indicada por el médico o pediatra del paciente.
- En caso de negativa de vacunación por parte del paciente o de los padres (en el caso de niños) se debe hacer constar en la Historia Clínica.

Es importante elegir el momento adecuado de vacunación, así por ejemplo, en pacientes con alergias estacionales debemos evitar las épo-

cas de crisis; a los niños se recomienda vacunarles en las primeras horas del día para poder vigilar posibles reacciones, etc.

El procedimiento adecuado de administración debe incluir los siguientes pasos:

- a) Lavarse las manos antes de cada administración. No es necesario el uso de guantes, a menos que tengan lesiones abiertas en las manos, o que se prevea el contacto con fluidos orgánicos potencialmente infecciosos de las personas a quienes se ha de vacunar.
- b) Tener preparado todo el material necesario para la administración de la vacuna (jeringa y aguja estéril de un solo uso de calibre y longitud adecuado, producto biológico, algodón y agua estéril, contenedores de residuos cortantes/punzantes, neveras portátiles y acumuladores si la administración se lleva a cabo fuera del punto de vacunación, material de soporte administrativo, material divulgativo, etc.) y para la atención adecuada en caso de presentarse una reacción anafiláctica (equipo de reanimación cardiopulmonar, adrenalina a 1:1.000, etc.).

Comprobar la fecha de caducidad de las jeringas y agujas a utilizar y controlar la integridad de los envoltorios (ya que pueden haber sufrido alteración por almacenamiento inadecuado).

### **PREPARACIÓN DE LA VACUNA PARA SU ADMINISTRACIÓN:**

- Sacar el vial de la nevera 5-10 minutos antes para que se atempere, a excepción de las vacunas termolábiles (T.V. sarampión...).
- Comprobar antes de administrar la vacuna si es la que corresponde a la prescripción, la dosis indicada, su vía de administración, si está en buenas condiciones, sus indicadores de termoestabilidad (aspecto físico, turbidez, cambios de color o floculación) y la fecha de caducidad.
- Retirar la cubierta metálica y limpiar el tapón de goma con un antiséptico.
- Si la presentación es liofilizada, introducir el disolvente mediante la jeringa, en el vial con el principio activo.
- Agitar la vacuna para garantizar su disolución (una mezcla homogénea de todos sus componentes) tanto si han precisado reconstitución o no.

- Elegir la aguja adecuada según la vía de administración, edad del paciente, lugar anatómico y tipo de vacuna.
- Extraer la dosis correspondiente. En ningún caso se guardará el vial con la aguja puesta, para extraer otra dosis, ya que se puede contaminar la vacuna.
- Una vez utilizado el vial, si es multidosis, se guardará en la nevera o frigorífico procurando proteger al tapón (es recomendable que este tipo de envases se consuma completamente en la misma sesión vacunal) e indicando con una etiqueta la fecha y hora en que se han reconstituido o han sido abiertas por primera vez.

### MODO DE INYECCIÓN

- Elegir el lugar donde se va a realizar la inyección: asegurarse que se inyecta sobre piel intacta. No inyectar donde exista inflamación local, zonas de dolor, o anestesia o vasos sanguíneos visibles.
- Localización del lugar de la inyección.
- Limpiar la piel con agua estéril, suero fisiológico o antisépticos (clorhexidina al 20% o povidona yodada) y secar (el uso de alcohol puede inactivar las vacunas de virus vivos atenuados).
- 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, según las normas establecidas para ese tipo de residuos en contenedores rígidos para material cortante-punzante (para evitar contagios o inoculaciones accidentales).
- Lavarse las manos tras concluir el procedimiento.

**Atención postvacunal:** vigilar, por lo menos, en los próximos 30 minutos la aparición de reacciones adversas secundarias locales o sistémicas.

**Registro de vacunación:** apuntar en la historia clínica y en la cartilla de vacunación los datos especificados en el punto 2.8. con el obje-

tivo de: Dejar constancia de la actividad realizada y elaborar una base de datos que servirá para estimar coberturas de vacunación por edad y sexo, localizar pacientes con vacunaciones incorrectas, atrasadas e incompletas y localizar usuarios afectados por posibles incidencias en los lotes.

### **2.3. TÉCNICAS PARA CONSEGUIR LA COLABORACIÓN DEL NIÑO Y LA FAMILIA**

#### **2.3.1. Pautas generales**

- Determinar los detalles del procedimiento a realizar, es decir, repasaremos mentalmente los pasos a seguir y el material que necesitamos antes de enfrentarnos al niño.
- Evaluaremos el grado de comprensión de los padres y del niño. Según el nivel cultural y la edad del niño planificaremos el método de enseñanza.
- Hacer intervenir a los padres en los procedimientos si lo desean.
- Informaremos a los padres de su papel durante la vacunación, como permanecer cerca de la cabeza de su hijo o en el campo de visión del niño hablándole suavemente.
- Mientras preparamos al niño conversaremos tranquilamente, explicando lo que le vamos a hacer en términos concretos, sin sobrecargar de información y aseguraremos así una adecuada confianza.
- Utilizar palabras apropiadas al grado de comprensión del niño.
- Debemos evitar palabras como inyectable, punción y otros términos, sobre todo si son niños muy pequeños.
- Explicaremos la vacunación en relación con los aspectos sensoriales: qué sentirá, qué verá y qué puede hacer durante el procedimiento, como permanecer quieto, contar en voz alta, apretarse la mano o abrazar una muñeca.
- La información cargada de ansiedad, como la administración de un inyectable, la presentaremos en último lugar.
- Ser honestos con el niño sobre los aspectos desagradables de un procedimiento, y explicar los beneficios positivos de éste (irse a casa, dejar de tener dolor, etc.).

### 2.3.2. Pautas específicas para cada edad:

#### Lactante pequeño (1 a 8 meses)

- Mantener a los padres en el campo visual del niño. Si no pueden estar con él, darle un objeto que le sea familiar.
- Nos acercaremos lentamente y de forma no amenazadora.
- Mientras le administremos el medicamento, utilizar medidas sensoriales relajantes (acariciar la piel, hablar suavemente, ofrecer su chupete).
- En administración vía oral le controlaremos las manos y sujetaremos la cabeza. Administraremos volúmenes pequeños y un buen momento es antes del biberón o la papilla (cuando esté hambriento).

#### Lactante mayor (8 meses a 2 1/2 años)

- Usar términos sencillos con los que el niño esté familiarizado.
- Daremos las órdenes de una en una, "abre la boca, toma, traga". (Método uniforme y estricto).
- Lo cogemos con cuidado para no dar lugar a una conducta resistente, ya que cierra la boca fuertemente.
- Se pueden disimular los sabores con algún alimento favorito (yogurt de fresa, zumos de frutas).
- Le premiaremos verbalmente por su ayuda.

#### Preescolar (2 1/2 años a 3 1/2 años)

- Le explicaremos el método ya que lo entiende (explicación sencilla).
- Utilizar un método calmado y positivo para su colaboración.
- En esta etapa del desarrollo, el niño tiene temores de daño corporal y a veces consideran que la vacuna es un castigo. Hay que indicarle claramente que los procedimientos nunca son un tipo de castigo.
- Si son punciones, aplicar una "tiritita" e incluso dibujarle algún detalle, esto los tranquiliza mucho.

#### Escolar

- Explicar los procesos y el porqué utilizando una terminología correcta.

- Dejar un tiempo antes y después del procedimiento para preguntas y comentarios.
- Lo podemos incluir en la toma de decisiones como el momento de realizar la administración (dentro de un orden).
- Si ofrece resistencia no entablar una discusión prolongada ya que podemos atemorizarle; con una orden simple del adulto puede ser útil. "¡Basta ya!".

#### **Adolescente:**

- Es necesario dar explicaciones suplementarias del porqué le estamos dando o aplicando cualquier medicamento.
- Explicarle las consecuencias a largo plazo (sí le va a producir dolor local, etc.).
- Proporcionar intimidad, sobre todo en administración de medicamentos vía parenteral.
- Podemos encontrar resistencia a cumplir el procedimiento y hay que entender que los adolescentes tienen dificultades para aceptar nuevas figuras de autoridad (además de los padres) por lo que debemos actuar con calma sin dejar de ser estrictos. Ante situaciones como éstas les sugeriremos métodos para mantener el control (relajación, respiraciones profundas).

#### **2.4. ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS EN EL MEDIO ESCOLAR**

El medio escolar es el medio habitual donde se realizan campañas de vacunación. Es necesario el consentimiento de los padres, ya que ellos no están presentes. El registro de la vacunación debe hacerse llegar a cada familia.

Es preciso prever los recursos materiales y personales precisos para la vacunación teniendo en cuenta la edad de los niños y el número total de niños a vacunar.

En el caso de ser necesaria la vacunación en centros escolares se procederá con un protocolo que será diseñado conjuntamente con las instituciones implicadas tanto sanitarias como educativas, dependiendo de la situación concreta (campañas de inmunización ante un brote, vacunaciones sistemáticas de calendario, vacunación ante un caso, etc.).



## Bibliografía

- Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK and the National Network for Immunization Information Steering Committee. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics* 2000; 106: 1097-1102.
- Picazo JJ. Guía Práctica de Vacunaciones. Centro de Estudios en Ciencias de la Salud. Madrid, 2002.
- Picazo JJ. Guía Práctica de Vacunaciones para Enfermería. Centro de Estudios en Ciencias de la Salud. Madrid, 2003.
- Picazo JJ y Delgado A. Las vacunas de los niños: Guía para padres. Centro de Estudios en Ciencias de la Salud. Madrid, 2004.
- World Health Organization (1998). Global Programme For Vaccines And Immunization. Expanded Programme On Immunization. Safe vaccine handling, cold chain and immunizations. A manual for the Newly Independent States. WHO.
- World Health Organization. Department of Vaccines and Biologicals. Update. Proper handling and reconstitution of vaccines avoids programme errors. Volumen 34, 2000.
- World Health Organization. Vaccines, Immunization and Biologicals. The cold chain. 26 de Febrero de 2002.
- [www.who.int/vaccines-access/vacman/coldchain/the\\_cold\\_chain\\_.htm](http://www.who.int/vaccines-access/vacman/coldchain/the_cold_chain_.htm)



## Anexo

### RECURSOS SOBRE VACUNOLOGÍA EN INTERNET

CARLOS A. DÍAZ VÁZQUEZ

Internet es, entre otras cosas, el nuevo paradigma del intercambio de información. Hoy en día es posible afirmar, sin miedo a error, que lo “que no está en Internet no existe”.

Ningún documento escrito puede tener tanto alcance por si mismo si lo comparamos con el mismo documento cuando está presente y de libre acceso en la Red. De este hecho son conscientes las organizaciones gubernamentales y las Sociedades científicas que cada vez más, y de una forma más profesional, se posicionan en Internet, ofreciendo todo tipo de servicios y documentos a las personas (profesionales y público general) que visitan su web.

Las vacunas no son ajenas a esta situación. Una búsqueda salvaje (sin limitadores) en Google [[www.google.es](http://www.google.es)] devuelve 113.000 páginas con el término “vacuna” y 931.000 con “vaccine” (fecha de búsqueda 2 de febrero de 2005).

Esta ingente cantidad de información es imposible de manejar por una persona individual y se hacen necesarios recursos que amalgamen toda la información; recursos que constituyen los conocidos “Portales” de información.

Puesto que las direcciones en Internet (URL), esos largos nombres que comienzan por “http://” son arduas de transcribir desde una página

de un libro a la pantalla de un ordenador, y con independencia de que aquí las indiquemos, hemos creado una página en Internet [www.vacunasaep.org/manual/internet.htm](http://www.vacunasaep.org/manual/internet.htm) que dispone de todos los enlaces incluidos en este capítulo.

## Algunos de los Portales de información más relevantes

A continuación se detallan 5 de los portales de información sobre vacunas más relevantes de la Red, en clave de recursos interesantes para pediatras y demás profesionales interesados en las vacunas (tabla 1).

**Tabla 1. Comparativa de los 5 portales de información seleccionados**

Sitio	Español	Inglés	Información profesionales	Información padres-público	Permiten descargar	Alertas* a su e-mail o boletines
Vacunas CVA-AEP	SÍ	Versión reducida	Mucha	Mucha	SÍ	SÍ
NIP-CDC	Versión reducida	SÍ	Mucha	Mucha	SÍ	SÍ
IVB-OMS	Versión reducida	SÍ	Mucha	SÍ	SÍ	NO
GAVI	NO	SÍ	Mucha	Poca	SÍ	SÍ
CISP-AAP	NO	SÍ	Mucha	Mucha	SÍ	SÍ

\* Servicios de suscripción gratuita que ponen en su correo electrónico actualizaciones y/o noticias sobre vacunas

## PORTAL DE VACUNAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Es uno de los portales, en español, sobre vacunas más completos. La web oficial de la AEP sobre vacunas [www.vacunasaep.org](http://www.vacunasaep.org) (figura 1) cuyos contenidos son mantenidos por el Comité Asesor de Vacunas, se configura en 4 secciones: Comité Asesor de Vacunas, Profesionales, Padres-Público y Sala de Prensa.

Se abordan en profundidad todos los aspectos relacionados con las enfermedades inmunoprevenibles y las vacunas disponibles, así como

**Figura 1. Portal de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría**



los calendarios y recomendaciones vacunales de la AEP, los nacionales e internacionales. La sección de profesionales cuenta con una importante área de Gestión del Conocimiento, que incluye formación continuada online, dirigida a pediatras, información sobre becas y premios (como el Balmis) y un área especial para enfermería. Los padres, además de la información sobre vacunas, disponen de una herramienta interactiva, próxima a la telemedicina, donde pueden activar el calendario vacunal de su hijo y recibir información periódica vía e-mail sobre sus próximas vacunas. La Sala de Prensa, dirigida a los medios de comunicación, incluye las notas y comunicados del CAV y la AEP.

### ***National Immunization Program (NIP) del CDC. Programa Nacional de Inmunización del CDC***

La web sobre vacunas del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos <http://www.cdc.gov/nip/> (figura 2) es uno de los sitios más completos de la red, y cuenta con su correspondiente versión en español, <http://www.cdc.gov/spanish/inmunizacion.htm> aunque más reducida en tamaño.

A la información esperable en un sitio de esta envergadura (calendarios y recomendaciones, preguntas y respuestas, etc.) se unen otras de especial interés, como son los sub-sitios, es decir páginas web del CDC

**Figura 2. Programa Nacional de Inmunización del CDC**

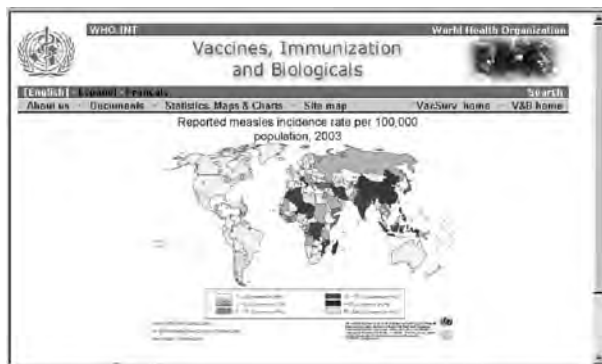


dedicadas a aspectos específicos sobre vacunas. Ejemplos de ellos son el **Immunization Registry Clearinghouse**, sobre el registro nacional (USA) de vacunas y el sitio del **Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**, que es el encargado de elaborar las recomendaciones sobre vacunas en niños y adultos como portavoz oficial del CDC. Otros sub-sitios se dedican a enfermedades específicas (Gripe) o permiten el acceso a diferentes programas del NIP, como son el **VACMAN** (software para el correcto control de las vacunas en amplios niveles territoriales) **AFIX** (estrategias para la mejora de la cobertura vacunal) y **CASA**, y software del registro de pacientes en la consulta (con su versión para adultos aCASA).

### ***Immunizations, Vaccines and Biologicals (IVB) de la OMS. Web de la OMS sobre Inmunizaciones, Vacunas y Productos Biológicos***

El Portal de la OMS sobre vacunas, <http://www.who.int/vaccines/index.shtml> (figura 3) cuenta con una impresionante cantidad de contenidos y con versión, aunque también reducida, en español <http://www.who.int/vaccines/es/indexspanish.shtml>. Son de destacar sus secciones sobre seguridad vacunal y sobre logística de las vacunas; tratadas, como todo el sitio, desde una perspectiva mundial muy interesante. Cuenta además con un Centro Documental (DocCenter) excelente. Pero sin lugar a dudas el valor añadido más relevante del sitio es su

**Figura 3. Web de la OMS sobre Inmunizaciones, Vacunas y Productos Biológicos**



sección de estadísticas internacionales, con una amplia profusión de documentos, gráficos y mapas.

Desde la web se puede acceder a la información de las oficinas regionales (Europa, América...).

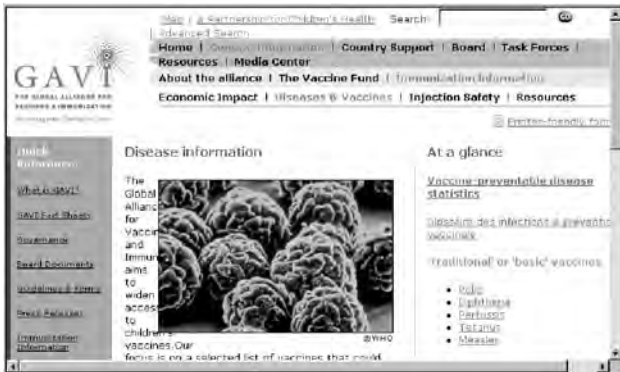
***The Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI).  
Alianza Global para las Vacunas e Inmunizaciones***

GAVI es una alianza internacional liderada por la OMS, UNICEF, Banco Mundial, Institutos de vacunas, como el Instituto Pasteur, la IPA (International Pediatric Association), gobiernos de países, la industria farmacéutica y de las vacunas, en una amalgama que reúne a todos aquellos que pueden decidir sobre las estrategias vacunales a nivel mundial. Su sitio web <http://www.vaccinealliance.org/> (figura 4) (sólo en inglés), es más recortado en cuanto a contenidos científicos que los sitios descritos anteriormente, pero la calidad de la información contenida es excelente (área de Información sobre Enfermedades-Diseases Information). Cuenta con una publicación electrónica en formato revista (Immunization Forum) de acceso libre.

***Childhood Immunization Support Program (CISP) de la AAP.  
Programa de apoyo a la inmunización de los niños***

Desde el punto de vista pediátrico, la web <http://www.cispimmunize.org/> (figura 5) del CISP de la Asociación Americana de Pediatría

**Figura 4. Web de The Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)**



**Figura 5. Web de Childhood Immunization Support Program (CISP) de la AAP**



(AAP) reúne, sin dudas, la mejor información sobre vacunas en inglés de la red. Literalmente se puede encontrar de todo u obtener un enlace donde localizar lo que se busca.

Cuenta con una excelente organización temática, dividiendo los contenidos en: Información de la AAP y CISP, Familias, Clínicos, Enfermedades y Recursos.

La AAP es miembro de la **Allied Vaccine Group**, alianza integrada por varias organizaciones norteamericanas, y cuya web [<http://www.vaccine.org>] cuenta con un buscador que recupera de forma conjunta documentos e información de los sitios web de sus integrantes.

### Otros recursos de interés

Otras fuentes de información útiles en vacunología se encuentran disponibles en Internet: revistas científicas (tabla 2), guías/manuales de vacunación (tabla 3), Instituciones (tabla 4), laboratorios fabricantes y distribuidores de vacunas en España (tabla 5) y Sociedades científicas (tabla 6).

**Tabla 2. Revistas científicas de interés en vacunología**

Revista Española	WEB
<i>Anales Españoles de Pediatría</i>	<a href="http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.salta_a_ultimo?pident=37">http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.salta_a_ultimo?pident=37</a>
<i>Revista Española de Pediatría</i>	<a href="http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.indice_revista?pident_revista_numero=13001918">http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.indice_revista?pident_revista_numero=13001918</a>
<i>Revista Española de Salud Pública</i>	<a href="http://ww1.msc.es/salud/epidemiologia/resp/home.htm">http://ww1.msc.es/salud/epidemiologia/resp/home.htm</a>
<i>Medicina Preventiva</i>	<a href="http://www.mpsp.org/mpsp/frames/frame3.htm">http://www.mpsp.org/mpsp/frames/frame3.htm</a>
<i>Vacunas, investigación y práctica</i>	<a href="http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_info.sobre?pident_revista=72">http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_info.sobre?pident_revista=72</a>
<i>Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica</i>	<a href="http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home">http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home</a>
<i>Boletín Epidemiológico Semanal</i>	<a href="http://193.146.50.130/bes/bes.htm">http://193.146.50.130/bes/bes.htm</a>
<i>Atención Primaria</i>	<a href="http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home">http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home</a>
<i>Gaceta Sanitaria</i>	<a href="http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home">http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home</a>
<i>Revista Clínica Española</i>	<a href="http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home">http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home</a>
<i>Medicina Clínica</i>	<a href="http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home">http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista_home.home</a>



**Tabla 2. Revistas científicas de interés en vacunología (cont.)**

Revista extranjera	WEB
<i>American Journal of Epidemiology</i>	<a href="http://www.aje.oupjournals.org/">www.aje.oupjournals.org/</a>
<i>American Journal of Infection Control</i>	<a href="http://www.apic.org/ajic/">www.apic.org/ajic/</a>
<i>American Journal of Public Health</i>	<a href="http://www.ajph.org/">www.ajph.org/</a>
<i>Archives of Diseases in Childhood</i>	<a href="http://www.adc.bmjournals.com/adccurrent">www.adc.bmjournals.com/adccurrent</a>
<i>Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine</i>	<a href="http://www.archpedi.ama-assn.org">www.archpedi.ama-assn.org</a>
<i>British Medical Journal</i>	<a href="http://www.bmj.bmjournals.com/">www.bmj.bmjournals.com/</a>
<i>Bulletin of the World Health Organization</i>	<a href="http://www.who.int/bulletin/en/">www.who.int/bulletin/en/</a>
<i>CDR Weekly</i>	<a href="http://www.hpa.org.uk/cdr/default.htm">www.hpa.org.uk/cdr/default.htm</a>
<i>Canadian Journal of Infectious Disease</i>	<a href="http://www.pulsus.com/Infdis/home2.htm">www.pulsus.com/Infdis/home2.htm</a>
<i>Clinical Infectious Diseases</i>	<a href="http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/">www.journals.uchicago.edu/CID/journal/</a>
<i>Clinical Microbiology Reviews</i>	<a href="http://www.cmr.asm.org/">www.cmr.asm.org/</a>
<i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease</i>	<a href="http://www.springerlink.metapress.com/app/home/journal.asp?wasp=bd1bm4wrwn7jqh878rwy&amp;referrer=parent&amp;backto=linkingpublicationresults,1:101941,1">www.springerlink.metapress.com/app/home/journal.asp?wasp=bd1bm4wrwn7jqh878rwy&amp;referrer=parent&amp;backto=linkingpublicationresults,1:101941,1</a>
<i>European Journal of Immunology</i>	<a href="http://www.wiley-vch.de/publish/en/journals/alphabeticIndex/2040/">www.wiley-vch.de/publish/en/journals/alphabeticIndex/2040/</a>
<i>European Journal of Public Health</i>	<a href="http://www.link.springer.de/link/service/journals/00431/index.htm">www.link.springer.de/link/service/journals/00431/index.htm</a>
<i>European Journal of Pediatrics</i>	<a href="http://www3.oup.co.uk/eurpub/">www3.oup.co.uk/eurpub/</a>
<i>Emerging Infectious Disease Journal</i>	<a href="http://www.cdc.gov/ncidod/eid/index.htm">www.cdc.gov/ncidod/eid/index.htm</a>
<i>Epidemiology and Infection</i>	<a href="http://www.journals.cup.org/bin/bladerunner?REQUNIQ=1031835223&amp;REQSESS=4112067&amp;116000REQEVENT=&amp;REQSTR1=HYG&amp;REQAUTH=0">www.journals.cup.org/bin/bladerunner?REQUNIQ=1031835223&amp;REQSESS=4112067&amp;116000REQEVENT=&amp;REQSTR1=HYG&amp;REQAUTH=0</a>
<i>Expert Review of Vaccines</i>	<a href="http://www.future-drugs.com/Currentissue.asp?publicationid=6">www.future-drugs.com/Currentissue.asp?publicationid=6</a>
<i>Eurosurveillance Weekly and Montbly</i>	<a href="http://www.eurosurveillance.org/index-03.asp">www.eurosurveillance.org/index-03.asp</a>
<i>Infection</i>	<a href="http://www.springerlink.metapress.com/app/home/main.asp?wasp=159lxmutlj5x6r1tlyuh">www.springerlink.metapress.com/app/home/main.asp?wasp=159lxmutlj5x6r1tlyuh</a>
<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i>	<a href="http://www.mpsp.org/mpsp/frames/frame3.htm">www.mpsp.org/mpsp/frames/frame3.htm</a>
<i>Infectious Diseases in Children</i>	<a href="http://www.idinchildren.com/">www.idinchildren.com/</a>

**Tabla 2. Revistas científicas de interés en vacunología (cont.)**

<b>Revista extranjera</b>	<b>WEB</b>
<i>Infectious Diseases Clinics of North America</i>	<a href="http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&amp;searchDBfor=home&amp;id=cind">www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&amp;searchDBfor=home&amp;id=cind</a>
<i>International Journal of Infectious Diseases</i>	<a href="http://www.isid.org/publications/ijid/vol_6/num_1/">www.isid.org/publications/ijid/vol_6/num_1/</a>
<i>International Journal of Epidemiology</i>	<a href="http://www.ije.oupjournals.org/">www.ije.oupjournals.org/</a>
<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	<a href="http://www.intl-jcm.asm.org/">www.intl-jcm.asm.org/</a>
<i>Journal of Infectious Disease</i>	<a href="http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/home.html">www.journals.uchicago.edu/JID/journal/home.html</a>
<i>Journal of Immunology</i>	<a href="http://www.jimmunol.org/">www.jimmunol.org/</a>
<i>Journal of the American Medical Association</i>	<a href="http://www.jama.ama-assn.org/">www.jama.ama-assn.org/</a>
<i>Journal of Pediatrics</i>	<a href="http://www2.us.elsevierhealth.com/">www2.us.elsevierhealth.com/</a>
<i>Journal of Virology</i>	<a href="http://www.jvi.asm.org/">www.jvi.asm.org/</a>
<i>Lancet</i>	<a href="http://www.thelancet.com/">www.thelancet.com/</a>
<i>Lancet Infectious Disease</i>	<a href="http://www.infection.thelancet.com/home">www.infection.thelancet.com/home</a>
<i>Morbidity Mortality Weekly Report</i>	<a href="http://www.cdc.gov/mmwr/">www.cdc.gov/mmwr/</a>
<i>Nature</i>	<a href="http://www.nature.com/">www.nature.com/</a>
<i>New England Journal of Medicine</i>	<a href="http://www.content.nejm.org/">www.content.nejm.org/</a>
<i>Pediatrics</i>	<a href="http://www.pediatrics.org">www.pediatrics.org</a>
<i>Pediatric Infectious Disease journal</i>	<a href="http://www.pidj.com">www.pidj.com</a>
<i>Revisiónes Cochrane sobre vacunas</i>	<a href="http://www.cochrane.de/cc_bin/mno?q=vaccine&amp;ul=%2Fcochrane%2Frevabstr%2F&amp;m=all">www.cochrane.de/cc_bin/mno?q=vaccine&amp;ul=%2Fcochrane%2Frevabstr%2F&amp;m=all</a>
<i>Seminars in Pediatrics Infectious Diseases</i>	<a href="http://www3.oup.co.uk/eurpub/">www3.oup.co.uk/eurpub/</a>
<i>Science</i>	<a href="http://www.us.elsevierhealth.com/product.jsp?isbn=10451870">www.us.elsevierhealth.com/product.jsp?isbn=10451870</a>
<i>Vaccine</i>	<a href="http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/30521/description?navopenmenu=-2">www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/30521/description?navopenmenu=-2</a>
<i>Weekly Epidemiological Record</i>	<a href="http://www.who.int/wer/en/">www.who.int/wer/en/</a>

**Tabla 3. Guías/Manuales de Vacunación en Internet**

Guía/Manual	WEB
<i>A new guide to childhood immunisation</i>	<a href="http://www.immunisation.org.uk/immtranslations.html">www.immunisation.org.uk/immtranslations.html</a>
<i>Canadian Immunization Guide</i>	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/index.html">www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/cig-gci/index.html</a>
<i>Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases The Pink Book (8ª ed., 2004)</i>	<a href="http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/">www.cdc.gov/nip/publications/pink/</a>
<i>Immunisation 3ª edición. 2000</i>	<a href="http://www.immunise.health.gov.au/uci_2.pdf">www.immunise.health.gov.au/uci_2.pdf</a>
<i>Immunisation Guidelines. Ireland 2002.</i>	<a href="http://www.ndsc.ie/d433.PDF">www.ndsc.ie/d433.PDF</a>
<i>Immunisation Handbook 2002</i>	<a href="http://www.moh.govt.nz/publications/immunisationhandbook2002">www.moh.govt.nz/publications/immunisationhandbook2002</a>
<i>Immunisation Resource Kit</i>	<a href="http://www.dhs.sa.gov.au/pehs//immunisation/immunisation-kit02.pdf">www.dhs.sa.gov.au/pehs//immunisation/immunisation-kit02.pdf</a>
<i>Immunisation Myths and Realities (3ª ed. 2001)</i>	<a href="http://www.health.gov.au/pubhlth/immunise/myths_2.pdf">www.health.gov.au/pubhlth/immunise/myths_2.pdf</a>
<i>National Partnership for Immunization. Reference Guide on Vaccines and Vaccine Safety</i>	<a href="http://www.partnersforimmunization.org/guidebook.html">www.partnersforimmunization.org/guidebook.html</a>
<i>The Australian Immunisation Handbook (8ª ed. 2003)</i>	<a href="http://www.immunise.health.gov.au/handbook.htm">www.immunise.health.gov.au/handbook.htm</a>
<i>Guía de vacunación del Dr. Carlos A. Köbler</i>	<a href="http://www.guiadevacunacion.com.ar/index.html">www.guiadevacunacion.com.ar/index.html</a>
<i>Guía Práctica de Vacunaciones para Enfermería</i>	<a href="http://www.vacunas.net/guia2003.htm">www.vacunas.net/guia2003.htm</a>
<i>Guía Práctica de vacunaciones 2002</i>	<a href="http://www.vacunas.net">www.vacunas.net</a>
<i>Las Vacunas de los Niños: Guía para Padres</i>	<a href="http://www.vacunas.net/guia_padres/guia_padres.html">www.vacunas.net/guia_padres/guia_padres.html</a>
<i>Manual de Vacunaciones de Adultos</i>	<a href="http://www.fisterra.com/vacunas/index.asp">/www.fisterra.com/vacunas/index.asp</a>
<i>Manual de Vacunaciones 2000. Departamento de Sanitat i Seguretat Social de Catalunya</i>	<a href="http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/Du1/index.html">www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/Du1/index.html</a>
<i>Manual de Vacunas. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco</i>	<a href="http://www.euskadi.net/sanidad/salud/vacunas_c.htm">www.euskadi.net/sanidad/salud/vacunas_c.htm</a>

**Tabla 4. Instituciones/organismos de interés en vacunología**

<b>Institución/Organismo España</b>	<b>WEB</b>
<i>Agencia Española del Medicamento</i>	<a href="http://www.agemed.es/Index.htm">www.agemed.es/Index.htm</a>
<i>Instituto de Salud Carlos III</i>	<a href="http://www.isciii.es/">www.isciii.es/</a>
<i>Ministerio de Sanidad y Consumo</i>	<a href="http://www.msc.es/Diseno/proteccionSalud/proteccion_infancia.htm">www.msc.es/Diseno/proteccionSalud/proteccion_infancia.htm</a>
<i>Centro Nacional de Epidemiología</i>	<a href="http://www.cne.isciii.es/">www.cne.isciii.es/</a>
<i>Consejerías de Sanidad (Comunidades Autónomas)</i>	<a href="http://www.fisterra.com/recursos%5Fweb/no_explor/instituciones.htm#Consejerías Autnómicas de Sanidad">www.fisterra.com/recursos%5Fweb/no_explor/instituciones.htm#Consejerías Autnómicas de Sanidad</a>
<i>Centros de Vacunación Internacional</i>	<a href="http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_sanidad_exterior.htm">www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_sanidad_exterior.htm</a>

<b>Institución/Organismo Extranjero</b>	<b>WEB</b>
<i>Agencia Europea del Medicamento</i>	<a href="http://www.emea.eu.int/pdfs/human/epar/epares.pdf">www.emea.eu.int/pdfs/human/epar/epares.pdf</a>
<i>Farmacovigilancia de la Unión Europea</i>	<a href="http://www.eudravigilance.org/">www.eudravigilance.org/</a>
<i>Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program</i>	<a href="http://www.cdc.gov/nip/registry/Default.htm">www.cdc.gov/nip/registry/Default.htm</a>
<i>National Health Service</i>	<a href="http://www.immunisation.org.uk">www.immunisation.org.uk</a>
<i>Organización Mundial de la Salud (OMS)</i>	<a href="http://www.who.int/vaccines/">www.who.int/vaccines/</a>
<i>Organización Panamericana de la Salud (OPS)</i>	<a href="http://www.paho.org/">www.paho.org/</a>
<i>Pasteur Institute</i>	<a href="http://www.pasteur.fr/sante/cmcd/voy/vacrythme.html">www.pasteur.fr/sante/cmcd/voy/vacrythme.html</a>
<i>Center for Immunization Research. Johns Hopkins University</i>	<a href="http://www.jhsph.edu/cir/">www.jhsph.edu/cir/</a>
<i>Immunization Action Coalition</i>	<a href="http://www.vaccineinformation.org/">www.vaccineinformation.org/</a>
<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>	<a href="http://www.niaid.nih.gov/publications/vaccine.htm">www.niaid.nih.gov/publications/vaccine.htm</a>
<i>Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</i>	<a href="http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm">www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm</a>
<i>Edward Jenner Institute for Vaccine Research</i>	<a href="http://www.jenner.ac.uk/">www.jenner.ac.uk/</a>
<i>Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización</i>	<a href="http://www.vaccinealliance.org/home/index.php">www.vaccinealliance.org/home/index.php</a>
<i>International Vaccine Institute</i>	<a href="http://www.ivi.org/">www.ivi.org/</a>
<i>National Network for Immunization Information</i>	<a href="http://www.immunizationinfo.org/">www.immunizationinfo.org/</a>
<i>National Partnership for Immunization</i>	<a href="http://www.partnersforimmunization.org/">www.partnersforimmunization.org/</a>
<i>National Vaccine Program Office's</i>	<a href="http://www.hhs.gov/nvpo/">www.hhs.gov/nvpo/</a>
<i>National Coalition for Adult Immunization</i>	<a href="http://www.nfid.org/ncai/">www.nfid.org/ncai/</a>
<i>National Foundation for Infectious Diseases</i>	<a href="http://www.nfid.org/">www.nfid.org/</a>
<i>Institute for Vaccine Safety. Johns Hopkins University</i>	<a href="http://www.vaccinesafety.edu/">www.vaccinesafety.edu/</a>
<i>Division of Immunization and Respiratory Diseases. Health Canada</i>	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/dird-dimr/index.html">www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/dird-dimr/index.html</a>

**Tabla 5. Laboratorios fabricantes y distribuidores de vacunas en España**

Laboratorio	Dirección, teléfono, web
<i>Sanofi Pharma, S.A.</i>	C/ Martínez Villegas, 52. 28027 Madrid Tfno.: 91 724 57 00 - Fax: 91 724 56 95 www.aventispharma.es
<i>Sanofi Pasteur MSD</i>	Edificio Cuzco IV. Pº de la Castellana, 141. 28046 Madrid Tfno.: 91 371 78 00 - Fax: 91 37 178 88 www.aventis.com
<i>Baxter</i>	Polígono Industrial Vara de Quart. C/ dels Gremis, 7. 46014 Valencia Tfno.: 963 860 800 www.baxtervaccines.com
<i>Berna Biotech España S.A.</i>	Pº de la Castellana, 163. 28046 Madrid. Tfno.: 91 571 68 88 - Fax: 91 570 27 81 www.bernabiotech.es
<i>GlaxoSmithKline</i>	Parque Tecnológico de Madrid. C/ Severo Ochoa, 2. 28760 Tres Cantos. Madrid Tfno.: 91 807 03 00 - Fax: 91 807 03 10 www.worldwidevaccines.com
<i>Grupo Solway Pharma S.A.</i>	Avda. Diagonal, 507. 08029 Barcelona Tfno.: 93 495 45 00 www.solwaypharma.es
<i>Laboratorios Dr. Esteve S.A.</i>	Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221 08041 Barcelona Tfno.: 93 446 60 00 - Fax: 93 450 04 65 www.esteve.com
<i>Medeva Pharma S.A.</i>	C/ Caleruega, 81, 5º B. 28033 Madrid Tfno.: 91 383 13 32 - Fax: 91 383 10 20 www.mede- va.com
<i>Wyeth Farma</i>	Ctra. de Burgos, Km 23. San Sebastian de los Reyes. 28700 Madrid Tfno.: 91 334 64 00 - Fax: 91 663 94 01 www.wyeth.es

**Tabla 6. Sociedades Científicas**

<b>Sociedad científica española</b>	<b>WEB</b>
<i>Asociación Española de Pediatría</i>	<a href="http://www.aeped.es">www.aeped.es</a>
<i>Asociación Española de Vacunología</i>	<a href="http://www.aev.es">www.aev.es</a>
<i>Asociación Española de Pediatría en Atención Primaria</i>	<a href="http://ww.aepap.org/previnfad/vacunas2.htm">/ww.aepap.org/previnfad/vacunas2.htm</a>
<i>Sociedad Española de Epidemiología</i>	<a href="http://www.cesga.es/SEE">www.cesga.es/SEE</a>
<i>Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene</i>	<a href="http://www.mpsp.org">www.mpsp.org</a>
<i>Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica</i>	<a href="http://www.seimc.org">www.seimc.org</a>
<i>Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional</i>	<a href="http://www.viajarsano.com/viajarsano/viajar/home.htm">www.viajarsano.com/viajarsano/viajar/home.htm</a>
<i>Grupo de Estudio de la Gripe</i>	<a href="http://www.infogripe.com/infogripe/index.html">www.infogripe.com/infogripe/index.html</a>
<i>Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN)</i>	<a href="http://www.semergen.es">www.semergen.es</a>
<i>Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria</i>	<a href="http://www.semfyec.es">www.semfyec.es</a>

<b>Sociedad científica extranjera</b>	<b>WEB</b>
<i>American Academy of Family Physicians</i>	<a href="http://www.familydoctor.org/">www.familydoctor.org/</a>
<i>American Academics of Pediatrics</i>	<a href="http://www.aap.org">www.aap.org</a>
<i>American Medical Association</i>	<a href="http://www.ama-assn.org/">www.ama-assn.org/</a>
<i>American Nurses Association</i>	<a href="http://www.nursingworld.org/">www.nursingworld.org/</a>
<i>Asociación Latinoamericana de Pediatría</i>	<a href="http://www.alape.org">www.alape.org</a>
<i>Asociación Mexicana de Vacunología</i>	<a href="http://www.amv.com.mx">www.amv.com.mx</a>
<i>Canadian Infectious Disease Society</i>	<a href="http://www.cids.medical.org">www.cids.medical.org</a>
<i>Canadian Paediatric Society</i>	<a href="http://www.cps.ca">www.cps.ca</a>
<i>Infectious Diseases Society of America</i>	<a href="http://www.idsociety.org/Default.htm">www.idsociety.org/Default.htm</a>
<i>Pediatrics Infectious Disease Society</i>	<a href="http://www.pids.org">www.pids.org</a>
<i>The Royal College of General Practitioners</i>	<a href="http://www.rcgp.org.uk">www.rcgp.org.uk</a>



## Índice alfabético

---

### A

- Actitud con el personal docente, 775
- Actuación ante una vacunación incorrecta, 745
  - Gripe, 749
  - Haemophilus influenzae tipo b, conjugada, 746
  - Hepatitis A, 748
  - Hepatitis B, 746
  - Meningococo C conjugada, 747
  - Neumococo-conjugada, 748
  - Poliomielitis, 746
  - Tétanos-difteria-tos ferina, 745
  - Triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis), 747
  - Varicela, 748
- Administración conjunta de vacunas, 533
  - Compatibilidad de la vacuna conjugada antineumocócica con otras vacunas, 538
  - Compatibilidad de las vacunas conjugadas frente a meningococo C con otras vacunas, 537
  - Compatibilidad de las vacunas hexavalentes con otras vacunas, 535
  - Compatibilidad de las vacunas. Generalidades, 535
  - Conclusiones, 540
  - Vacunación simultánea: compatibilidad entre vacunas, 534

- Administración,
  - Intramuscular (i.m.), 942
  - Oral, 944
  - Subcutánea, 944
- Adopción internacional, 758
- Adsorción, 29
- Adyuvante, 29
- Agente, 29
  - Etiológico, 628
  - Infecioso, 29
- Aislamiento, 29
- Algunos de los portales de información más relevantes, 954
- Alotipo, 29
- Alteraciones del sistema inmunitario, 730
- Alteraciones mucocutáneas, 738
- Amplificación genética, 30
- Anafilaxia, 30
- Anergia, 30
- Anexo, 953
- Antecedentes históricos, 886
- Antibióticos, 177
- Anticuerpo, 30
- Anticuerpo monoclonal frente al VRS, 140
  - Inconvenientes, 140
  - Ventajas, 139
- Anticuerpos monoclonales, 30, 139
- Antígeno, 30
  - T-dependiente, 30
  - T-independiente, 30
- Antitoxina, 30, 137
- Aplicaciones de la seroepidemiología en la planificación y en la evaluación de los programas de vacunación, 892



Aproximación a una clasificación sobre los problemas de salud del inmigrante, 756

Adaptaciones fisiológicas, 757

Enfermedades importadas, 756

Hábitos y costumbres, 757

Patología de la indigencia, 756

Problemas psicosociales del niño inmigrante, 757

Trastornos genéticos, 756

Aspectos éticos y legales de las vacunas, 181

Autorización de comercialización de vacunas, 182

Procedimiento, 182

Solicitud, 185

Avidez, 30

## **B**

Bioterrorismo y vacunas, 811

Booster, 30

Botulismo, 819

Breakthrough, 30

Brucelosis, 817

## **C**

Cadena de frío, 193

Cadena móvil: Contenedores isotérmicos y neveras portátiles, 933

Cálculo de la capacidad del almacenaje, 935

Calendario vacunal a seguir en caso de no aportar documentación de vacunación previa, 761

Calendarios de vacunación sistemática en España, 640

Calendarios de vacunación sistemática en otros países, 650

Calendarios vacunales, 639

Criterios para introducir modificaciones en el programa de vacunación, 639

Definición, 639

Calendarios vacunales del adolescente y adulto, 800

- Carbunco, 813
- Carrier, 31, 33, 38
- Clasificación de las vacunas, 81
- Células Th1 y Th2, 31
- Cepa, 31
- Citocinas, 31
- Clon, 31
- Clonación, 31
- Coberturas de vacunación, 907
- Cólera, 445
  - Agente etiológico, 445
  - Epidemiología, 445
    - Incidencia en España, 446
    - Incidencia mundial, 446
    - Mecanismo de transmisión, 445
    - Medidas de aislamiento, 446
    - Periodo de incubación, 446
  - Vacunas frente al cólera, 447
    - Composición, 447
    - Conservación, transporte y almacenamiento, 449
    - Contraindicaciones, 449
    - Indicaciones, 448
    - Inmunogenicidad y eficacia, 447
    - Pauta y vía de administración, 449
    - Presentaciones comerciales, 449
    - Seguridad e interacciones, 449
- Colonización, 31
- Comienzo de la vacunología, 42
- Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), 31
- Condiciones de aplicación de la inmunidad colectiva, 108
- Conservación, transporte y manipulación de las vacunas, 193, 936
- Conservante, 32
- Consideraciones finales, 222, 704

- Consideraciones generales, 677
  - Normas de aplicación general a todas las situaciones de inmunodepresión, 677
  - Recomendaciones de inmunización en contactos familiares, compañeros de colegio y personal sanitario, 679
- Contacto, 32
  - con los servicios de salud, 757
  - con personas inmunodeprimidas, 148
- Contraindicaciones, de las vacunas, 144
- Contraindicaciones por edad, 145
- Controversias en la seguridad de las vacunas. Mitos y realidades, 827
- Cooperación con las autoridades sanitarias, 774
  - Colaboración en los programas de vacunación, 774
  - Cooperación con los servicios de Salud Pública, 774
  - Educación para la salud, 774
- Criterios de vacunación, 796
  - Edad, 797
  - Estilos de vida, 800
  - Ocupación, 798
  - Sexo, 798
  - Situaciones médicas, 799
  - Tratamientos en curso, 799
  - Viajes internacionales, 800

## D

- Definición, 29, 106
- Deleción, 32
- Desarrollo de las vacunas. Fase de experimentación, 89, 829
- Determinante antigénico, 32
- Diagnóstico de anafilaxia, 711
- Diferencias entre la vacunación primaria y secundaria, 85
- Difteria, 231
  - Actuación ante una sospecha de difteria, 234
  - Agente Etiológico, 232

- Cuadro Clínico, 233
- Diagnóstico, 234
- Epidemiología, 232
- Tratamiento, 234
- Vacunas frente a la difteria, 235
  - Composición, 235
  - Inmunogenicidad y eficacia, 235
  - Presentaciones comerciales, 236
- Difteria, tétanos y tos ferina, 497
  - Otras vacunas combinadas que contienen DTPe o DTPa, 511
    - Combinadas con DTPa, 512
    - Combinadas con DTPe, 511
  - Vacuna antidiftérica y antitetánica del adulto (Td), 507
    - Composición, 507
    - Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 509
    - Contraindicaciones y precauciones, 509
    - Indicaciones, 508
    - Inmunogenicidad y eficacia, 508
    - Pautas y vía de administración, 508
    - Presentaciones comerciales, 509
    - Reacciones adversas, 508
  - Vacuna antidiftérica y antitetánica infantil (DT), 505
    - Composición, 505
    - Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 507
    - Contraindicaciones y precauciones, 506
    - Indicaciones, 506
    - Inmunogenicidad y eficacia, 505
    - Pautas y vía de administración, 506
    - Presentaciones comerciales, 507
    - Seguridad, 506
  - Vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertúsica acelular (DTPa), 500
    - Composición, 501
    - Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 505
    - Contraindicaciones y precauciones, 504

- Indicaciones, 503
- Inmunogenicidad y eficacia, 502
- Pautas y vía de administración, 503
- Seguridad, 503
- Vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertúsica de células enteras (DTPe), 498
  - Composición, 498
  - Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 500
  - Contraindicaciones y precauciones, 499
  - Indicaciones, 498
  - Inmunogenicidad y eficacia, 498
  - Pautas y vía de administración, 499
  - Presentaciones comerciales, 500
  - Seguridad, 499
- Vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertúsica tipo adulto (dTpa), 509
  - Composición, 509
  - Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 511
  - Contraindicaciones y precauciones, 510
  - Indicaciones, 510
  - Inmunogenicidad y eficacia, 510
  - Pautas y vía de administración, 510
  - Presentaciones comerciales, 511
  - Seguridad, 511
- Dosis de refuerzo (o recuerdo), 32

## E

- Edad de vacunación, 98
- Efectividad vacunal (eficacia vacunal real), 32
- Efecto,
  - Adverso, 32
  - Cohorte, 891
- Eficacia vacunal (eficacia vacunal teórica), 32

- Eficiencia vacunal, 32
- Elección de la estrategia de reparto de las vacunas, 935
- Elección del lugar de almacenaje, 935
- Elección del material necesario, 936
- Elección del método de distribución de las vacunas, 935
- Elementos de la cadena del frío, 194
  - Controladores de temperatura, 196
  - Equipo para el transporte de vacunas, 195
  - Recursos humanos, 194
  - Recursos materiales, 195
- Elementos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 77
- Embarazo, 145
- Encefalitis centroeuropea, 465
  - Agente etiológico, 465
  - Cuadro clínico, 466
  - Diagnóstico, 467
  - Epidemiología, 465
    - Incidencia, 465
    - Transmisión, 465
  - Vacunas frente a la encefalitis centroeuropea, 467
    - Composición, 467
    - Contraindicaciones y precauciones, 470
    - Indicaciones, 469
    - Inmunogenicidad y eficacia, 468
    - Inmunoprofilaxis pasiva, 470
    - Presentaciones comerciales, 470
    - Seguridad, 469
- Encefalitis equina venezolana, 822
- Encefalitis japonesa (EJ), 488
  - Agente etiológico, 488
  - Cuadro clínico, 488
  - Diagnóstico, 490
  - Epidemiología, 488
    - Incidencia mundial, 488
  - Tratamiento, 490
  - Vacunas contra la encefalitis japonesa, 490

- Composición, 490
  - Contraindicaciones, 492
  - Indicaciones, 491
  - Inmunogenicidad y eficacia, 491
  - Posología y pauta de administración, 492
  - Presentaciones comerciales, 493
  - Seguridad, 492
- Encuestas seroepidemiológicas, 885
- Enfermedad de declaración obligatoria (EDO), 32
- Enfermedad infecciosa aguda, 147
- Enfermedad neumocócica, 369, 372
- Agente etiológico, 369
  - Epidemiología, 370
    - Incidencia en España, 371
    - Incidencia mundial, 371
    - Mecanismo de transmisión, 370
    - Periodo de incubación, 371
    - Resistencia a antibióticos, 371
  - Otras vacunas neumocócicas en estudio, 381
  - Vacunas frente a *S. pneumoniae*, 372
    - Vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v), 375
      - Composición, 375
      - Conservación, transporte y almacenamiento, 381
      - Contraindicaciones, 381
      - Eficacia, 377
      - Indicaciones, 376
      - Inmunogenicidad, 376
      - Otros aspectos a considerar de la VNC7v, 378
      - Pautas y vías de administración, 379
      - Presentaciones comerciales, 381
      - Seguridad e interacciones, 380
    - Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23v), 372
      - Composición, 372
      - Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 374
      - Contraindicaciones, 374
      - Eficacia, 374

- Indicaciones, 373
  - Inmunogenicidad, 373
  - Pautas y vías de administración, 374
  - Presentaciones comerciales, 374
  - Seguridad e interacciones, 374
- Enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b, 296
- Agente etiológico, 296
    - Factores de colonización, 296
  - Cuadro clínico, 299
  - Epidemiología, 297
    - Incidencia en España, 298
    - Incidencia mundial, 297
    - Mecanismo de transmisión, 297
    - Medidas de aislamiento, 297
    - Período de incubación, 297
  - Vacunas frente a Hib, 299
    - Composición, 300
    - Conservación, transporte y almacenamiento, 303
    - Contraindicaciones y Precauciones, 303
    - Eficacia, 301
    - Fracasos vacunales, 302
    - Indicaciones, 301
    - Inmunización, 301
    - Pautas y vías de administración, 302
    - Presentaciones comerciales, 303
    - Seguridad, 303
- Enfermedades,
- Bronco-pulmonares, 736
  - Cardíacas, 736
  - Hepáticas, 736
  - Metabólicas y endocrinas, 737
  - Neurológicas, 735
  - Renales, 737
- Enterotoxina estafilocócica B (SEB), 823
- Epidemiología,
- Infección por VPH, 629
  - Enfermedades inmunoprevenibles, 55



- Enfermedades prevenibles por vacunas, 73
  - General de las enfermedades transmisibles, 73
  - Los calendarios vacunales, 77
- Episoma, 32
- Epítopo, 33
- Equipamiento material: Frigoríficos, 930
- Equipo para el almacenamiento de vacunas, 198
  - Cámaras frigoríficas, 198
  - Frigoríficos y congeladores, 198
- Estabilizante, 33
- Estados patológicos, 677
- Estándares para la práctica vacunal en enfermería, 929
- Estrategias de prevención, 568
  - Elección de la pauta de quimioprofilaxis, 572
    - Embarazo, 573
    - Prevención en áreas con resistencia a cloroquina, 572
    - Prevención en áreas sin resistencia a cloroquina, 572
  - Información, 568
  - Insecticidas, 571
  - Medidas barrera, 568
  - Quimioprofilaxis, 571
  - Repelentes, 569
    - Deet, 569
    - Otros repelentes sintéticos y naturales, 570
    - Picaridina [Bayrepel], 570
- Estrategias de vacunación, 902
  - Actuaciones esporádicas, 902
  - Campañas de vacunación, 902
  - Programas de vacunación, 903
  - Vacunación para viajes internacionales de riesgo, 902
- Estrategias para aumentar la cobertura vacunal, 787
- Estrategias para la prevención del cáncer de cérvix, 632
- Evaluación del impacto epidemiológico de la introducción de una vacuna en el calendario vacunal, 905
  - Enfermedades erradicables, 905

Limitaciones a la introducción de nuevas vacunas, 906

Utilidad de la Vigilancia Epidemiológica, 905

Evolución biológica del VPH, 630

Explotación de datos, 919

## F

Factores que determinan la validez de una dosis de vacuna y tipos de error cometidos, 97

Falsas contraindicaciones de las vacunas, 148

Fases de la RCP, 866

Fases en la elaboración de un programa de vacunaciones sistemáticas, 904

Fiebre amarilla, 451

Agente etiológico, 451

Cuadro clínico, 454

Epidemiología, 451

    Incidencia en España, 453

    Incidencia mundial, 453

    Mecanismo de transmisión, 451

    Medidas de aislamiento, 452

    Periodo de incubación, 452

Vacunas frente a la fiebre amarilla, 454

    Composición, 454

    Conservación, 458

    Contraindicaciones, 457

    Indicaciones, 455

    Inmunogenicidad y eficacia, 455

    Pauta y vía de administración, 456

    Presentaciones comerciales, 458

    Seguridad e interacciones, 456

Fiebre Q, 819

Fiebre tifoidea, 436

    Agente etiológico, 436

    Epidemiología, 437

    Factores de riesgo, 437

- Incidencia en el mundo, 438
- Incidencia en España, 438
- Mecanismo de transmisión, 437
- Pautas y vías de administración, 441
  - Contraindicaciones e interacciones, 442
  - Presentaciones comerciales, 443
  - Seguridad, 442
  - Vacuna inactivada de antígeno Vi, 442
  - Vacunas atenuadas orales, 441
- Vacunas frente a *S. typhi*, 439
  - Composición, 439
  - Indicaciones, 441
  - Inmunogenicidad y eficacia, 440
  - Vacunas acelulares, 440
  - Vacunas atenuadas, 440
- Vacunas inactivadas de células enteras, 439
- Fallo vacunal,
  - Primario, 33
  - Secundario, 33
- Frecuencia de reacciones anafilácticas según las vacunas, 709
  - Difteria, tétanos, tos ferina, 710
  - Hepatitis B, 710
  - Triple Vírica (SRP), 709
  - Varicela, 710
- Fuente de infección, 33
- Funciones del personal de enfermería en la vacunación, 929
- Futuras vacunas, 581

## G

- Gammaglobulina, 33
- Gripe, 422
  - Agente etiológico, 423
  - Cuadro clínico, 424
  - Vacunas antigripales, 425
    - Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 431

- Contraindicaciones, 430
- Eficacia, 427
- Indicaciones, 429
- Inmunogenicidad, 426
- Pautas y vías de administración, 430
- Presentaciones comerciales, 431
- Reacciones adversas, 428
- Tipos de vacunas, 425

## H

Hapteno, 33

Hepatitis A, 404

- Cuadro clínico, 408

- Epidemiología, 404

  - Epidemiología de la Hepatitis A en España, 405

  - Incidencia mundial, 405

- Estrategias de prevención, 409

- Vacunas frente al virus de la hepatitis A, 409

  - Actuaciones en caso de brote, 414

  - Coadministración con otras vacunas, 418

  - Composición y tipos, 409

  - Conservación, transporte y almacenamiento, 419

  - Contraindicaciones e interacciones, 419

  - Duración de la protección, 418

  - Indicación de la vacunación universal, 415

  - Indicaciones, 410

  - Inmunogenicidad y eficacia, 417

  - Pautas y vías de administración, 417

  - Profilaxis post-exposición, 413

  - Seguridad, 418

  - Vía de administración, 418

Hepatitis A y hepatitis B, 524

- Vacunas combinadas antihepatitis A + B, 526

  - Inmunogenicidad y seguridad de la formulación para adultos en los adolescentes, 528

  - Inmunogenicidad y seguridad de la formulación pediátrica en niños y adolescentes, 527

Inmunogenicidad y seguridad de la nueva formulación en dos dosis en niños y adolescentes, 528

Hibridoma, 33

Hipersensibilidad o reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna, 147

## I

Idiotipo, 33

Idiotopo, 33

Importancia de la enfermedad. Magnitud del problema, 602

    Agente etiológico, 602

    Características clínicas de la enfermedad, 605

    Epidemiología, 607

        Distribución de serotipos y genotipos, 614

        Impacto de la enfermedad: Morbilidad y mortalidad, 608

        Transmisión y distribución estacional, 607

    Respuesta inmunitaria, 606

Importancia del personal, 934

    Logística de la cadena de frío, 934

Incidencia, 33

Incidencia del cáncer de cérvix, 632

Individuo inmune, 33

Influencia de las vacunaciones en la prevalencia de alergias, 718

Inmunidad, 34

    Adopción, 34

    Adquirida, 34

    Colectiva o de grupo o de rebaño ("herd immunity"), 34

    Colectiva o inmunidad de grupo, 105

    Dificultades en la vacunación frente a parásitos, 70

    Limitaciones inmunitarias del recién nacido, 68

    Natural, 34

    Sistema Th1/Th2 en el feto y recién nacido, 69

    Recién nacido y lactante, 68

Inmunización, 34

    Activa, 681

- Pasiva, 116
- Inmunoglobulinas, 116
- Inmunoterapia, 116
- Inmunobiológico, 34
- Inmunodeficiencias, 34, 146
- Inmunodeficiencias primarias, 680
- Inmunogenicidad, 35
- Inmunógeno, 35
- Inmunoglobulinas, 35
- Inmunoglobulinas específicas hiperinmunes intramusculares, 127
  - Antibotulínica (IgB), 131
  - Antihepatitis B (IgHB), 127
  - Antirábica (IgR), 129
  - Antitetánica (IgT), 129
  - Antivaricela-zoster (Ig IMVZ), 131
  - Antiviruela (IgV), 132
  - Antivirus de la encefalitis centroeuropea por garrapata (IgTBE), 131
- Inmunoglobulinas específicas hiperinmunes intravenosas, 132
  - Anti virus respiratorio sincitial (IgVRS), 134
  - Anticitomegalovirus (IgCMV), 132
  - Antihepatitis B (IgHB), 133
  - Antivaricela-zóster (Ig IVVZ), 134
- Inmunoglobulinas polivalentes intramusculares (IgIM), 118
  - Indicaciones de las IgIM, 119
  - Precauciones para su uso, 122
  - Reacciones adversas IgIM, 121
- Inmunoglobulinas polivalentes intravenosas (IgIV), 123
  - Indicaciones de las IgIV, 124
- Inmunoterapia, 146
- Inmunoterapia antialérgica, 178
- Interacción con productos y medicamentos que modifican la respuesta inmune, 178
  - Inmunomoduladores tópicos, 180
  - Productos hemáticos, 178

- Tratamiento inmunosupresor, 179
- Interacciones de las vacunas con otros tratamientos, 177
- Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales, 102
- Interconexiones del registro nominal con otras fuentes de información sanitaria: nuevas oportunidades para la evaluación de los programas de vacunación, 918
- Interrupción de la cadena de frío, 200
  - Actitud ante una sospecha de congelación, 203
  - Algunas situaciones particulares, 203
  - Duración corta, 200
  - Duración prolongada, 200
- Intervalos de administración de vacunas, 97
- Intervalos de administración entre vacunas, 98
  - Entre las diferentes dosis de una misma vacuna, 98
  - Entre las dosis de diferentes vacunas, 101
- Intervalos de administración recomendados entre vacunas de antígenos vivos y atenuados, 101
- Intervalos de tiempo necesarios entre la administración de inmunoglobulinas o productos que las contengan y vacunas con virus vivos, 136
- Intradérmica, 944
  - Modo de inyección, 947
  - Preparación de la vacuna para su administración, 946
  - Técnica de administración, 945
  - Técnicas para conseguir la colaboración del niño y la familia, 948
- Isotipos, 35

## L

- Letalidad, 35
- Linfocina, 35
- Linfocitos, 55
  - Linfocitos Th1/Th2, 56
  - Poblaciones linfocitarias, 55
  - Regulación del equilibrio Th1/Th2, 57

## M

- Manejo de la obstrucción de la vía aérea, 871
  - RCP avanzada, 871
  - Análisis de la situación y apertura de vía aérea, 872
  - Circulación, 876
  - Drogas. Medicación y apertura de vía aérea, 872
  - Ventilación, 872
- Manipulación de las vacunas, 204
  - Administración, 205
  - Apertura de envases, 204
  - Equipo para la administración de vacunas, 205
  - Exposición a la luz, 204
  - Plazo de caducidad, 204
- Mantenimiento de la cadena de frío, 930
  - Elementos de una cadena de frío en los puntos de vacunación, 930
- Medidas dirigidas al alumnado, 770
  - Control de la cobertura y seguimiento de la situación vacunal de cada escolar, 770
    - Edad escolar primaria, 772
    - Edad escolar secundaria, 772
    - Edad preescolar, 771
  - Promoción y obligación del seguimiento del calendario vacunal local, 773
- Medidas para evitar la anafilaxia tras una vacunación, 712
- Memoria inmunitaria, 63
  - Células implicadas, 63
  - Definición, 63
  - Función de las células memoria, 64
  - Homeostasis, 65
  - Lugar y momento de aparición, 64
  - Supervivencia y circulación, 64
- Memoria inmunológica, 35
- Meningococo, 308
  - Agente etiológico, 308
  - Clínica, 313



- Diagnóstico, 313
- Epidemiología, 310
  - Incidencia, 310
  - Mecanismo de Transmisión, 311
  - Resistencia a antibióticos, 311
- Otras vacunas en estudio, 322
- Vacunas frente a *Neisseria meningitidis*, 314
  - Vacuna meningocócica conjugada frente a serogrupo C, 318
    - Condiciones de conservación y periodo de validez, 320
    - Contraindicaciones, 320
    - Indicaciones, 319
    - Inmunogenicidad y eficacia, 318
    - Pautas y vías de administración, 320
    - Presentaciones comerciales, 321
    - Seguridad, 319
  - Vacunas meningocócicas polisacáridas: bivalente (A+C) y tetravalente (A+C+Y+W135), 314
    - Contraindicaciones, 317
    - Eficacia, 315
    - Indicaciones, 315
    - Inmunogenicidad, 314
    - Pautas y vías de administración, 317
    - Presentaciones comerciales, 317
    - Seguridad, 315
- Métodos para garantizar la seguridad de las vacunas una vez comercializadas, 151
  - Estudios de Fase IV, 152
  - Evaluación de la causalidad, 154
  - Farmacovigilancia de las vacunas, 153
  - Limitaciones de los sistemas de farmacovigilancia pasiva, 154
  - Utilidad de los sistemas de farmacovigilancia pasiva, 153
- Microorganismos y sustancias implicadas, 812
- Mitos y realidades en relación con las Vacunas, 832
  - Controversias en la seguridad de las vacunas, 832
    - Aditivos, 836
    - Adyuvantes, 835

- Conservantes, 832
- Residuos del proceso de fabricación de las vacunas, 839
- Vacunación frente a Hepatitis B y esclerosis múltiple, 841
- Mortalidad, 35

## N

- Niño asmático y la vacuna de la gripe, 719
- Niños asplénicos, 690
  - Recomendaciones de vacunación para el niño asplénico, 691
- Normas generales de administración de vacunas, 942
  - Administración de vacunas en el medio escolar, 950
  - Lugar y vía de inmunización, 942
- Normas generales para la administración de vacunas, 211
- Nuevas estrategias de desarrollo de vacunas, 588
  - Adquisición o aumento de la inmunogenicidad, 590
    - Administración de citoquinas, 591
    - Estrategia de primosensibilización-refuerzo, 591
  - Nuevos adyuvantes, 590
  - Papel de las células dendríticas, 592
  - Sistemas de entrega, 591
- Combinación de varias vacunas, 593
- Empleo de nuevas vías de administración, 593
  - Vacunas comestibles, 594
  - Vacunas inyectadas sin aguja, 593
  - Vacunas mucosas, 594
  - Vacunas transcutáneas, 594
- Identificación de nuevos antígenos protectores, 588
  - Identificación de epítomos en Linfocitos T, 590
  - Vacunología inversa, 588
- Mejora de la adquisición de memoria inmunológica, 592
- Nuevas tecnologías de desarrollo de vacunas, 582
  - Bioinformática, 587
  - Conjugación de polisacáridos a proteínas, 586
    - Ingeniería genética, 582
    - Ácidos nucleicos, 584
    - Genética inversa, 585

- Microensayos de expresión de genes, 586
  - Proteómica, 585
  - Recombinación genética, 582
  - Sensibilidad térmica, 587
  - Virus reasortados, 587
- Nuevos sistemas para la incorporación de datos al registro, 921
- Número básico de reproducción de casos, 110

## O

- Otras utilidades, 918
- Otros efectos señalados, 848

## P

- Pacientes en tratamiento con quimioterapia, 680
  - Recomendaciones generales de inmunización activa, 681
  - Recomendaciones para inmunización pasiva, 683
- Pacientes sometidos a trasplantes de órganos, 687
  - Vacunación postrasplante, 689
  - Vacunación pretrasplante, 687
- Papel de la enfermería en la vacunación, 929
- Papilomavirus, 618
- Paratopo, 35
- Parotiditis, 345
  - Agente etiológico, 345
  - Cuadro clínico, 346
  - Diagnóstico, 346
  - Epidemiología, 345
  - Incidencia en España, 345
  - Vacunas frente a la parotiditis, 346
    - Composición, 346
    - Conservación, transporte y almacenamiento, 348
    - Contraindicaciones, 347
    - Indicaciones, 347
    - Inmunogenicidad y eficacia, 347
    - Presentaciones comerciales, 348
    - Seguridad, 347

- Patogenicidad, 35
- Patógeno, 35
- Pautas específicas para cada edad, 949
- Pautas generales, 948
- Peculiaridades de la vacunación en niños prematuros, 668
  - Difteria-tétanos-tos ferina, 668
  - Gripe, 673
  - Haemophilus influenzae tipo b (Hib), 670
  - Hepatitis B, 671
  - Meningococo, 672
  - Neumococo, 672
  - Poliomielitis, 669
  - Vacunas combinadas, 673
- Período de incubación, 36
- Período de transmisión o de contagio, 36
- Períodos en el proceso de una enfermedad transmisible, 74
- Perspectivas de futuro, 94
  - Inmunización oral. Fundamentos, 94
  - Sistemas específicos de liberación local de antígenos, 94
- Peste bubónica, 816
- Peste, 460
  - Agente etiológico, 460
  - Cuadro clínico, 461
  - Diagnóstico, 462
  - Epidemiología, 460
  - Tratamiento, 463
  - Vacunas frente a la peste, 463
- Planificación y evaluación de programas de vacunación, 901
- Población de riesgo, 36
- Población inmigrante, problemas frecuentes, 758
- Poliomielitis, 256
  - Agente etiológico, 256
  - Cuadro clínico, 256
  - Diagnóstico, 259
  - Epidemiología, 260

- Situación de la poliomielitis en el mundo, 261
- Situación de la poliomielitis en España, 264
- Erradicación de la polio. Iniciativa global de la OMS, 265
- Vacunas frente a la poliomielitis, 267
  - Conservación y transporte, 273
  - Contraindicaciones, 272
  - Inmunogenicidad, 269
  - Pautas y vías de administración, 270
  - Presentaciones comerciales, 273
  - Seguridad, 272
  - Vacuna de polio atenuada (VPO) o vacuna de Sabin, 268
  - Vacuna de virus inactivados (VPI) o vacuna de Salk, 267
  - Vacuna inactivada de potencia aumentada, 267
- Portador, 36
- Prevalencia, 36
- Prevención de la malaria en los viajes internacionales, 564
- Primeros ensayos vacunales, 41
- Primovacunación o inmunización primaria, 36
- Principales hitos vacunales, 42
  - Bacterias atenuadas, 48
  - Bacterias enteras inactivadas, 48
  - Base genética, 49
  - Polisacáridos, 49
  - Polisacáridos conjugados, 49
  - Toxinas inactivadas, 48
  - Virus vivos atenuados, 48
- Principios básicos, 55
- Procedimientos generales de administración de vacunas, 211
- Procedimientos previos a la vacunación, 213
  - Comprobar el carné de vacunación del niño, 214
  - Comprobar el estado de conservación de las vacunas, 213
  - Comprobar que se dispone de contenedores específicos para depositar el material de desecho, 216
  - Conocer y comprobar las características y el estado del producto que se va a administrar, 214
  - Elegir el lugar adecuado donde administrar la vacuna, 216

- Lavarse las manos antes y después de vacunar, 215
- Limpieza de la piel con agua destilada, suero fisiológico o antisépticos, 215
- Preparar adecuadamente la vacuna, 215
- Preparar el material y comprobar que está disponible y en buen estado, 214
- Utilizar jeringas y agujas de un solo uso. elegir la aguja adecuada, 215

Prueba de la tuberculina, 177

## Q

Quimiocinas, 36

## R

Rabia, 473

- Agente etiológico, 473
- Cuadro clínico, 475
- Diagnóstico, 476
- Epidemiología, 473
  - Incidencia en España, 474
  - Incidencia mundial, 474
  - Mecanismo de transmisión, 473
- Vacunas frente a la rabia, 476
  - Composición, 476
  - Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 485
  - Contraindicaciones, 485
  - Eficacia, 477
  - Indicaciones, 478
  - Inmunogenicidad, 477
  - Pautas y vías de administración, 480
  - Presentaciones comerciales, 486
  - Seguridad, 485

RCP Básica, 867

- Análisis de la situación y apertura de vía aérea, 867
- Circulación. Masaje cardiaco externo, 869
- Ventilación (Breathing), 867

- Reacción adversa grave a una dosis previa de vacuna, 146
- Reacción alérgica sistémica grave a las vacunas, 860
  - Anafilaxia, 860
  - Diagnóstico de anafilaxia, 861
  - Medidas para evitar la anafilaxia tras la vacunación, 862
- Reacción anafiláctica. Parada cardiorrespiratoria, 857
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 36
- Reacción inmunológica, 630
- Reacciones alérgicas sistémicas, 708
- Reacciones alérgicas y componentes vacunales, 715
  - Adyuvantes, 715
  - Antibióticos, 715
  - Antígenos vacunales, 715
  - Conservantes, 715
  - Estabilizantes (gelatina), 715
  - Látex, 715
  - Proteínas del huevo, 716
- Reacciones sistémicas menos graves, 858
- Reanimación cardiopulmonar básica y avanzada en el paciente pediátrico, 866
- Recomendaciones de calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría (2004-2005), 643
  - Otras vacunas no incluidas en el calendario, 650
  - Vacuna antimeningococo C, 648
  - Vacuna antivaricela, 649
  - Vacuna conjugada 7v antineumocócica, 649
  - Vacuna frente a Haemophilus influenzae tipo b (Hib), 648
  - Vacuna frente a hepatitis b, 647
  - Vacuna frente a la polio, 647
  - Vacuna frente a la tos ferina, 648
  - Vacuna triple vírica (SRP): sarampión, rubéola y parotiditis, 648
  - Vacunas combinadas (hexavalentes), 650
- Recomendaciones de vacunación, 696
  - Vacunas de microorganismos vivos, 699
  - Vacunas inactivadas, 700
- Recuerdo histórico, 106

- Recuerdo histórico de las vacunas, 41
- Recursos sobre vacunología en Internet, 953
- Registro de notificaciones de reacciones adversas siguientes a la vacunación, 924
- Registro del proceso de vacunación en otro tipo de documentos, 923
- Registros de vacunación, 911
- Registros vacunales, 801
- Registros y fichas técnicas de las vacunas, 805
- Reinmunización o revacunación, 36
- Respuesta,
  - Inmune primaria, 37
  - Inmune secundaria, 37
- Respuesta mediada por anticuerpos, 58
  - Función de los anticuerpos, 58
  - Síntesis de anticuerpos, 59
- Ricina, 824
- Riesgo de adquisición durante un viaje, 565
  - Especie parasitaria predominante, 565
  - Frecuencia de resistencia a los antipalúdicos, 566
  - Realización de las medidas de prevención, 567
  - Zona geográfica visitada, 565
- Riesgos y beneficios de las vacunas, 150
- Rubéola, 339
  - Agente etiológico, 339
  - Cuadro clínico, 340
  - Diagnóstico, 340
  - Epidemiología, 339
  - Incidencia en España, 339
  - Vacunas frente a la rubéola, 340
    - Composición y Tipos, 340
    - Conservación, transporte y almacenamiento, 343
    - Contraindicaciones, 342
    - Indicaciones, 341
    - Inmunogenicidad y eficacia, 341
    - Presentaciones comerciales, 343
    - Seguridad, 342



## S

## Sarampión, 326

- Agente etiológico, 326

- Cuadro clínico, 328

- Diagnóstico, 330

- Epidemiología, 326

- Erradicación del sarampión, 327

- Vacuna frente al sarampión, 331

- Composición, 331

- Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento, 334

- Indicaciones, 332

- Inmunogenicidad y eficacia, 331

- Pautas y vías de administración, 332

- Precauciones y contraindicaciones, 333

- Presentaciones comerciales, 335

- Seguridad, 333

## Sarampión, rubéola y parotiditis, 518

- Composición, 518

- Inmunogenicidad y eficacia, 519

- Conservación, transporte y almacenamiento, 522

- Contraindicaciones, 521

- Indicaciones y pautas de administración, 521

- Presentaciones comerciales, 522

- Seguridad, 519

## Seguridad de las vacunas, 155

- Corticoides, 167

- Entorno legal, 169

- Farmacovigilancia de vacunas, 169

- Farmacovigilancia de vacunas en España, 168

- Lactancia materna y vacunación, 164

- Reacciones locales, sistemas y alérgicas, 155

- Sistema Español de Farmacovigilancia, 169

- Uso de tiomersal en las vacunas, 158

- Vacunación de las personas inmunodeprimidas, 166

- Vacunación durante el embarazo, 164

## Seroconversión, 37

- Serología, 37
- Serotipo, 37
- Seguridad de las vacunas. Farmacovigilancia, 150
- Selección de la muestra, 886
- Síncope, 858
- Síndrome de hipotonía-hiporrespuesta, 859
- Sistema inmunitario de las mucosas, 65
  - Características de la IgA secretora (IgAs), 66
  - Colaboración entre las mucosas, 67
  - Mecanismos protectores de la IgAs, 66
  - Relación entre inmunidad sistémica y secretora, 67
  - Subclases de IgA en las mucosas, 66
- Situación actual y tendencias en investigación, 89
  - Vacunas génicas, 93
  - Vacunas inactivadas (no replicantes), 91
  - Vacunas vivas atenuadas (replicantes), 89
- Situaciones urgentes en la práctica vacunal, 857
- Susceptible, 37

## T

- Tarjeta de control, 936
- Tasa de ataque, 37
- Tasa de incidencia, 37
- Técnicas de análisis serológico, 888
- Tecnologías clásicas y modernas de producción de vacunas inactivadas, 90
- Tecnologías clásicas y modernas de producción de vacunas vivas atenuadas, 90
- Tecnologías de producción de vacunas génicas, 91
- Tétanos, 238
  - Agente etiológico, 238
  - Cuadro clínico, 240
  - Diagnóstico, 242
  - Epidemiología, 239

- Incidencia en España, 240
- Incidencia mundial, 239
- Tratamiento, 242
- Vacunas frente al tétanos, 242
  - Composición, 242
  - Condiciones de conservación y transporte, 247
  - Contraindicaciones y precauciones, 246
  - Indicaciones, 243
  - Inmunogenicidad y eficacia, 243
  - Pautas y vía de administración, 243
  - Presentaciones comerciales, 247
  - Seguridad, 246
- Tipos de Registros de Vacunación, 912
  - Nominal, 913
  - Numérico, 912
- Tolerancia inmunológica, 37
- Tos ferina, 249
  - Agente etiológico, 249
  - Cuadro clínico, 251
  - Diagnóstico, 252
  - Epidemiología, 249
  - Tratamiento, 253
  - Vacunas frente la tos ferina, 253
- Toxoide o anatoxina, 37
- Transportador (“carrier”), 38
- Transtornos neurológicos y otras enfermedades, 148
- Trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), 684
  - Recomendaciones generales, 685
- Tratamiento anticoagulante, 177
- Tratamientos crónicos con salicilatos, 739
- Tuberculosis, 385
  - Agente causal, 386
  - Cuadro clínico, 391
  - Epidemiología, 386
  - Incidencia en España, 388

- Incidencia mundial, 387
  - Transmisión, 386
- Vacuna frente a la tuberculosis, 391
  - Contraindicaciones, 395
  - Diferentes políticas de vacunación BCG existentes en el mundo, 398
  - Eficacia, 396
  - Indicaciones, 399
  - Mecanismo de inmunidad, 392
  - Nuevas vacunas para tuberculosis, 400
  - Presentaciones comerciales, 392
  - Prueba de conversión a la tuberculina, 394
  - Reacciones adversas, 395
  - Técnica de vacunación, 395

Tularemia, 818

## V

- Vacuna, 38
  - Adsorbida, 38
  - Combinada, 38
  - Conjugada, 38
  - Microorganismos muertos o inactivados, 38
  - Microorganismos vivos atenuados, 38
  - Péptidos sintéticos (peptídica), 39
  - De vectores, 39
  - Idiotípica, 39
  - Monocomponente, 39
  - Monovalente, 39
  - Multicomponente, 39
  - Polivalente, 39
  - Recombinante, 39
  - "Resortante", 39
- Vacuna antipapilomavirus humano para la prevención del cáncer del cérvix, 628
- Vacuna antitos ferina, 843
- Vacuna frente a la gripe y Síndrome de Guillain-Barré, 848

- Vacuna frente a la varicela, 351
  - Agente etiológico, 351
  - Clínica, 356
  - Epidemiología, 352
  - Incidencia en España, 353
  - Incidencia mundial, 353
  - Vacuna frente al virus varicela-zóster, 357
    - Composición, 358
    - Condiciones de conservación y almacenamiento, 364
    - Contraindicaciones, 363
    - Efectividad, 361
    - Eficacia, 360
    - Eficiencia, 360
    - Indicaciones, 362
    - Inmunogenicidad, 359
    - Pautas y vías de administración, 362
    - Seguridad e interacciones, 361
    - Vacunas frente a varicela comercializadas en España, 366
- Vacuna frente a rotavirus e invaginación intestinal: Experiencia con Rotashield, 844
- Vacuna triple vírica (SRP), autismo y enfermedad inflamatoria intestinal, 842
- Vacunación, 40
  - Adolescentes y adultos, 791
  - Correcta, 742
  - Durante el embarazo, 660
  - Embarazada para proteger al recién nacido, 662
  - Frente a rotavirus, 602
  - Incorrecta, 743
    - Ausencia de vacunación, 744
    - Exceso de vacunación, 743
    - Vacunación incompleta, 743
  - Inmigrantes y niños adoptados, 760
  - Inmunodeprimidos y convivientes, 677
  - Mujer en edad fértil, 659
  - Niños alérgicos a las vacunas, 707
  - Niños con diátesis hemorrágica, 723

- Niños con enfermedades crónicas, 735
- Niños con infección por VIH, 695
- Niños con Síndrome de Down, 730
- Niños hospitalizados, 725
- Niños inmigrantes y adoptados, 752
- Niños mal vacunados, 742
- Niños prematuros, 667
- Otras situaciones: guarderías y colegios, 770
- Pediátrica en los viajes internacionales, 545
- Personal sanitario con atención a niños, 778
- Situaciones especiales, 659
- Viajes internacionales, 545
- Virus inactivados o de antígenos, 661
- Virus vivos, 661

Vacunaciones simultáneas, 40

Vacunaciones sistemáticas, 40

Vacunas del viajero, 549

- Cólera, 549

- Indicaciones de la vacuna, 552

- Riesgo para los viajeros, 549

- Vacunas y pautas de vacunación, 552

- Encefalitis japonesa, 553

- Indicaciones de la vacuna, 553

- Riesgo para los viajeros, 553

- Vacunas y pautas de vacunación, 553

- Encefalitis por picadura de garrapata (Encefalitis primavero-estival o encefalitis centroeuropea), 554

- Indicaciones de la vacuna, 554

- Riesgo para los viajeros, 554

- Vacunas y pautas de vacunación, 554

- Enfermedad meningocócica, 555

- Indicaciones de la vacuna, 555

- Riesgo para los viajeros, 555

- Vacunas y pautas de vacunación, 555

- Fiebre amarilla, 556

- Indicaciones de la vacuna, 557

- Riesgo para los viajeros, 556

- Vacunas y pautas de vacunación, 557
- Fiebre tifoidea, 558
  - Indicaciones de la vacuna, 558
  - Riesgo para los viajeros, 558
  - Vacunas y pautas de vacunación, 558
- Hepatitis A, 559
  - Indicaciones de la vacuna, 559
  - Riesgo para los viajeros, 559
  - Vacunas y pautas de vacunación, 559
- Rabia, 561
  - Indicaciones de la vacuna, 561
  - Riesgo para los viajeros, 561
  - Vacunas y pautas de vacunación, 561
- Tuberculosis, 562
- Vacunas universales, 547
  - Difteria-tétanos-tos ferina (DTPa), 548
  - Enfermedad neumocócica, 548
  - Gripe, 548
  - Hepatitis B, 548
  - Poliomielitis, 549
  - Sarampión-parotiditis-rubéola (Triple vírica), 549
  - Varicela, 549
- Vacunación y embarazo, 659
- Vacunación y lactancia materna, 665
- Vacunaciones en el Síndrome de Down, 731
  - Vacunación antigripal, 733
  - Vacunación frente a el neumococo, 733
  - Vacunación frente a la hepatitis B, 733
- Vacunas, 615
  - Desarrollo de vacunas, 615
  - Indicaciones. repercusión de la vacunación, 622
  - Vacuna e invaginación, 617
  - Vacunas en estudio, 618
    - Futuras vacunas, 622
    - Rotavirus de cordero, 622
    - Rotavirus humanos, 620
    - Vacunas en estudio, 618

- Vacunas anti-papilomavirus en desarrollo, 633
- Vacunas combinadas, 86, 497
- Vacunas conjugadas, 85
- Vacunas de microorganismos vivos, 82
- Vacunas de uso habitual, 231
- Vacunas disponibles para el adolescente y adulto, 794
  - Gripe, 794
  - Hepatitis A, 794
  - Hepatitis B, 794
  - Meningococo (polisacarídica), 795
  - Neumococo (polisacarídica), 795
  - Sarampión, rubéola y parotiditis (SRP), 795
  - Tétanos-difteria (Td) / tétanos-difteria-tos ferina (Tdp), 794
  - Varicela, 796
- Vacunas en España, 50, 84
  - Administración de la vacuna frente a la viruela en España, 50
  - Primer libro sobre vacunas, 51
  - Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, 51
  - Significado de la expedición de Balmis, 52
- Vacunas específicas, 665
  - Ántrax o carbunco, 666
  - Gripe, 665
  - Sarampión-rubéola-parotiditis, 665
  - Varicela, 666
  - Viruela, 666
  - Vacunas recomendables al personal sanitario, 779
  - Enfermedad meningocócica, 785
  - Enfermedad neumocócica, 786
  - Fiebre tifoidea, 786
  - Gripe, 780
  - Hepatitis A, 785
  - Hepatitis B, 779
  - Parotiditis, 784
  - Poliomielitis, 785
  - Rubéola, 784
  - Sarampión, 783



- Tétanos-difteria-tos ferina, 786
- Tos ferina, 786
- Tuberculosis, 786
- Varicela, 784
- Viruela, 786
- Vacunas hexavalentes y muerte súbita del lactante, 845
- Vacunas muertas o inactivadas, 82
- Vacunas no habituales, 385
- Vacunas obtenidas mediante tecnologías especiales, 86
  - Anti-idiotipo, 87
  - Genéticas, 87
- Vacunas sistemáticas, 83
  - Primovacunación y vacunación secundaria, 84
- Variables sociodemográficas y médicas analizadas, 888
- Ventajas y utilidades de los registros poblacionales de tipo nominal, 920
- Vector, 40
- Vías de administración, 217
  - Intradérmica, 219
  - Intramuscular, 220
  - Oral, 218
  - Otras vías, 222
  - Subcutánea o hipodérmica, 219
- Vigilancia de las enfermedades prevenibles por vacunas, 76
- Viruela, 821
- Virus de la hepatitis B, 279
  - Agente etiológico, 279
  - Clínica, 284
    - Diagnóstico, 284
  - Epidemiología, 280
    - Grupos de riesgo de infección por VHB, 282
    - Incidencia y prevalencia en España, 280
    - Mecanismo de transmisión, 282
    - Periodo de incubación, 282
  - Estrategias de prevención de la hepatitis B, 285

Vacunas frente al VHB, 286

Conservación, 293

Contraindicaciones, 292

Indicaciones, 288

Inmunogenicidad y eficacia, 286

Pautas y vías de administración, 288

Precauciones de empleo, 293

Presentaciones comerciales, 293

Reacciones adversas, 293

Vacuna antihepatitis B en situaciones especiales, 290

VPH y cáncer de cérvix, 631

## W

Waning, 40

Web de vacunas, 953