

Sarampión Tétanos Neumococo Gripe Papiloma Rotavirus BCG Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropea Carbunco Peste Viruela Tétanos Neumococo Gripe Papiloma **Rotavirus** Haemophilus influenzae Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropea Carbunco Peste Viruela Neumococo **Gripe** Papiloma Rotavirus Haemophilus influenzae Encefalitis centroeuropea Carbunco Peste Viruela Neumococo Gripe Papiloma **Tuberculosis** Rotavirus Haemophilus influenzae Encefalitis centroeuropea Carbunco Herpes zóster Difteria Papiloma Rotavirus Haemophilus influenzae Fiebre tifoidea **Varicela** Peste Viruela Difteria Tétanos Tos ferina Haemophilus influenzae Fiebre amarilla Fiebre tifoidea Neumococo Peste Viruela Cólera Tétanos Tos ferina Hepatitis B Haemophilus influenzae Fiebre amarilla Fiebre tifoidea Meningococo Viruela Difteria Tétanos **Tos ferina** Hepatitis A Hepatitis B Haemophilus influenzae Fiebre amarilla Fiebre tifoidea Meningococo Peste Viruela Tétanos Tos ferina Hepatitis A Hepatitis B Parotiditis Fiebre amarilla Fiebre tifoidea Meningococo Poliomielitis Tétanos **Streptococcus agalactiae** Parotiditis Rabia Rubéola Fiebre tifoidea Meningococo Poliomielitis Varicela Cólera Hepatitis A Hepatitis B Parotiditis Rabia Rubéola Sarampión Fiebre tifoidea Meningococo Poliomielitis Varicela Cólera BCG Hepatitis A Hepatitis B Parotiditis Rabia Rubéola Sarampión Tétanos Meningococo Poliomielitis Varicela Cólera BCG Encefalitis japonesa B Parotiditis **Ébola** Sarampión Rubéola Tétanos Neumococo Poliomielitis Varicela Cólera BCG Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropea Rabia Rubéola Sarampión Tétanos **Neumococo** Gripe Papiloma Varicela Cólera BCG Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropea **Sarampión** Neumococo Gripe Tétanos Rotavirus Haemophilus influenzae BCG Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropea Carbunco Peste Tétanos Neumococo Gripe **Papiloma** Rotavirus Haemophilus influenzae Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropea Carbunco Peste Viruela Gripe **Meningococo** Papiloma Rotavirus Haemophilus influenzae Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropea Sarampión Carbunco Peste Viruela Gripe Papiloma Rotavirus Haemophilus influenzae Fiebre tifoidea centroeuropea Carbunco Peste **Poliomielitis** Tétanos Tos ferina **Dengue** Sarampión Haemophilus influenzae Fiebre tifoidea centroeuropea Carbunco Peste Viruela BCG Rabia Difteria Papiloma Gripe Papiloma Rotavirus Haemophilus influenzae Fiebre tifoidea centroeuropea **Difteria** Virus respiratorio sincitial Virus respiratorio sincitial Rotavirus Haemophilus influenzae Fiebre amarilla Fiebre tifoidea

# VACUNAS 2015

Magda Campins Martí  
Fernando A. Moraga Llop





Cómo citar este libro:

Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. Vacunas 2015. Madrid: Undergraf; 2015.

El contenido de esta obra refleja las opiniones, los criterios, las conclusiones o los hallazgos propios de los autores. Cualquier producto mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

### **Vacunas 2015**

**ISBN: 978-84-608-3135-8**

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del Copyright.

© Copyright: Magda Campins Martí y Fernando A. Moraga Llop, 2015

Impreso en España por MyC Impresión Merced S.L.

# Vacunas 2015

Magda Campins Martí  
Fernando A. Moraga Llop



# Autores

**M<sup>a</sup> Pilar Arrazola Martínez**

Servicio de Medicina Preventiva,  
Hospital Universitario  
12 de Octubre,  
Universidad Complutense,  
Madrid

**Manuel R. Baca Cots**

Servicio de Pediatría,  
Hospital Quirón, Málaga

**Saúl Barreales Soto**

Centro de Vacunación de Adultos,  
Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Clínic, Barcelona,  
Universitat de Barcelona, Barcelona

**José María Bayas**

Centro de Vacunación de Adultos,  
Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Clínic, Barcelona,  
Universitat de Barcelona, Barcelona

**Enrique Bernaola Iturbe**

Servicio de Pediatría, Complejo  
Hospitalario de Navarra, Pamplona

**Helen Campbell**

Immunisation, Hepatitis and  
Blood Safety Department,  
Public Health England,  
London, United Kingdom

**Magda Campins Martí**

Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Universitari Vall d'Hebron,  
Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona

**Joan A. Caylà**

Servicio de Epidemiología,  
Agència de Salut Pública  
de Barcelona  
Unidad de Investigación en TB  
de Barcelona  
CIBER de Epidemiología y  
Salud Pública (CIBERESP), España

**Álvaro Díaz Conradi**

Servicio de Pediatría,  
Fundació Hospital de Nens  
de Barcelona, Barcelona

**Francisco Giménez Sánchez**

Unidad de Infectología Pediátrica,  
Hospital Torrecárdenas, Almería  
Instituto Hispalense de Pediatría  
Instituto Balmis de Vacunas  
Almería

**Josep Marès Bermúdez**

Institut Pediàtric Marès-Riera,  
Blanes (Girona)

**Xavier Martínez-Gómez**

Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Universitari Vall d'Hebron,  
Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona

**Fernando A. Moraga Llop**

Presidente  
de la Societat Catalana de Pediatria,  
Barcelona

**José Antonio Navarro Alonso**

Servicio de Prevención,  
Consejería de Sanidad,  
Región de Murcia  
European Centre for Disease  
Prevention and Control,  
Estocolmo

**Laura Oliveras Puig**

Centro de Vacunación de Adultos,  
Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Clínic, Barcelona,  
Universitat de Barcelona, Barcelona

**Susana Otero Romero**

Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Universitari Vall d'Hebron,  
Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona

**Percy Efraín Pantoja Bustillos**

Centro de Vacunación de Adultos,  
Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Clínic, Barcelona,  
Universitat de Barcelona, Barcelona

**Xavier M. Pérez Porcuna**

Pediatría,  
CAP Santa Eugènia de Berga,  
Institut Català de la Salut,  
Barcelona

**Diana Pou Ciruelo**

Unidad de Medicina Tropical  
y Salud Internacional  
Drassanes-Vall d'Hebron, Barcelona

**José Ángel Rodrigo Pendás**

Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Universitari Vall d'Hebron,  
Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona

**José A. Taboada Rodríguez**

Servicio de Control  
de Enfermedades Transmisibles,  
Consejería de Sanidad,  
Xunta de Galicia,  
Santiago de Compostela  
(A Coruña)

**Aureli Torné Bladé**

Unidad de Ginecología Oncológica,  
Hospital Clínic, Barcelona  
Universitat de Barcelona, Barcelona

**Sonia Uriona Tuma**

Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Universitari Vall d'Hebron,  
Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona  
Institut de Recerca Vall d'Hebron,  
Barcelona

**Josep Vaqué Rafart**

Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Universitari Vall d'Hebron,  
Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona

**Marta Viñarás Molinero**

Centro de Vacunación de Adultos,  
Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Clínic, Barcelona,  
Universitat de Barcelona, Barcelona

**Luz María Vilca Yengle**

Servicio de Medicina Preventiva  
y Epidemiología,  
Hospital Universitari Vall d'Hebron,  
Universitat Autònoma  
de Barcelona, Barcelona  
Institut de Recerca Vall d'Hebron,  
Barcelona





# Índice

Prólogo	
<i>A. Domínguez García</i> .....	1
<b>Situación actual de las enfermedades inmunoprevenibles</b>	
■ Brotes epidémicos relevantes en el mundo en 2014 <i>L. Oliveras, S. Barreales, M. Viñarás, P.E. Pantoja</i> y <i>J.M. Bayas Rodríguez</i> .....	7
■ La tuberculosis en el mundo: situación actual y nuevas estrategias <i>J.A. Caylà</i> .....	37
■ The pertussis immunisation in pregnancy programme in England <i>H. Campbell</i> .....	45
<b>Vacunación antineumocócica</b>	
■ Impacto de los programas de vacunación sistemática con las vacunas conjugadas 10-valente y 13-valente en la edad pediátrica en el mundo <i>X. Pérez Porcuna</i> .....	55
■ Experiencia del programa piloto de vacunación antineumocócica en Galicia <i>J.A. Taboada Rodríguez</i> .....	75
■ Situación epidemiológica de la enfermedad neumocócica invasora en la infancia en Barcelona (estudio BARCINO) <i>A. Díaz Conradi</i> .....	93

- Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el adulto.  
Resultados del estudio CAPITA  
*M. Campins Martí* ..... 101

### **Vacunas no financiadas: vacunación selectiva o sistemática**

- Vacunación antigripal en España.  
¿Debería plantearse la vacunación universal?  
*J. Marès Bermúdez, J. Vaqué Rafart y E. Bernaola Iturbe*..... 119
- Nuevas perspectivas de la vacunación  
frente al virus del papiloma humano en la mujer adulta  
*A. Torné*..... 155

### **Progresos en vacunología. Nuevas vacunas**

- Vacunas frente al virus Ébola  
*D. Pou Ciruelo* ..... 169
- Vacuna atenuada tetravalente frente el dengue  
*S. Otero Romero*..... 181
- Vacunación frente a *Streptococcus agalactiae*  
*J.A. Navarro Alonso*..... 189
- Novedades en vacunología 2014-2015  
*F.A. Moraga Llop* ..... 199

### **El Top 10 de los artículos sobre vacunas de 2014**

- Poliomielitis, sarampión, rechazo a la vacunación,  
vacuna BCG, meningococo y rotavirus  
*F. Giménez Sánchez* ..... 219
- Reacciones alérgicas vacunales, varicela, neumococo y gripe  
*M.R. Baca Cots* ..... 227

### **Aspectos prácticos de las vacunaciones**

- Taller de casos prácticos  
*M.P. Arrazola Martínez* ..... 245  
*X. Martínez Gómez* ..... 255

**Taller de investigación en vacunas**

- Revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios sobre vacunas  
*S. Uriona Tuma, L.M. Vilca Yengle y J.A. Rodrigo Pendás.....* 271

**Historia de la vacunología.****Se publicaba hace 60 años y hace 33 años**

- Presentación  
*F.A. Moraga-Llop.....* 289
- Difteria  
*A. Pérez Soler.....* 293
- Difteria amigdalár. A propósito de dos casos observados en 1979  
*F.A. Moraga Llop, J.L. Alonso Pizarro, J. Cros Pujol,  
M. Boronat Rom y A. Edo Martínez.....* 331



# Vacunas 2015



## Prólogo

Las vacunas constituyen un instrumento fundamental de la medicina preventiva. Reducen la incidencia de enfermedades infecciosas en los vacunados y disminuyen la gravedad de la enfermedad en los vacunados que, a pesar de haber recibido la vacuna, contraen la enfermedad. Además, los programas de vacunación suelen ser una intervención eficiente, es decir, proporcionan beneficios económicos a la comunidad. Algunas vacunas también producen una protección indirecta en las personas que no han sido vacunadas, lo que se conoce como inmunidad colectiva o de grupo.

Los constantes avances de la investigación sobre las vacunas y los programas de vacunación hacen que la utilización de las vacunas necesariamente deba tener en cuenta los resultados de los estudios que realizan los expertos, tanto del propio país como de ámbito internacional.

El curso *Vacunas*, dirigido por los doctores Magda Campins y Fernando Moraga Llop, nos brinda año tras año la oportunidad de una actualización que es de gran utilidad no sólo para quienes que se dedican a la vacunología, sino también para aquellos profesionales que por su actividad asistencial o de salud pública necesitan conocer los avances que se producen en el campo de las vacunas, los cambios en la epidemiología de las enfermedades que pueden prevenirse mediante la vacunación y, cómo no, los nuevos retos que continuamente se plantean cuando lo que se pretende es prevenir el mayor número de enfermedades con el uso más racional de los recursos disponibles.

El libro se estructura en ocho apartados: *Situación actual de las enfermedades inmunoprevenibles*, *Vacunación antineumocócica*, *Vacunas no finan-*



*ciadas: vacunación selectiva o sistemática, Progresos en vacunología. Nuevas vacunas, El top 10 de los artículos sobre vacunas de 2014, Aspectos prácticos de las vacunaciones, Taller de investigación en vacunas e Historia de la vacunología.*

En el primer apartado se incluyen tres capítulos. El primero trata sobre los brotes epidémicos más relevantes del último año en el mundo y comienza con un interesante resumen sobre qué supone el Reglamento Sanitario Internacional para el control de dichos brotes. El segundo analiza la situación actual de la tuberculosis en el mundo, revisando las estrategias clásicas y las estrategias innovadoras que pueden utilizarse para el control de la enfermedad. Finalmente, en el tercer capítulo se presentan los objetivos del programa de vacunación frente a la tos ferina en Inglaterra, así como el importante impacto que este programa ha tenido en la epidemiología de la enfermedad en aquella población.

En el segundo apartado se incluyen cuatro capítulos sobre vacunación antineumocócica conjugada. El primero de ellos comenta el impacto que han tenido los programas de vacunación sistemática con las vacunas conjugadas 10-valente y 13-valente en la edad pediátrica en los países donde se han administrado dichas vacunas ampliamente. El segundo muestra los resultados de la experiencia del programa piloto de vacunación en Galicia, e incluye una aproximación a su impacto económico. En el tercero se presentan los cambios epidemiológicos de la enfermedad neumocócica invasora observados en hospitales con población pediátrica de Barcelona en dos periodos distintos: 2007-2009 y 2012-2015. Y en el cuarto capítulo se muestran y comentan los resultados de un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo fue investigar la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en adultos mayores de 65 años (estudio CAPITA).

El tercer apartado consta de dos capítulos. Uno es sobre la vacunación antigripal en España y presenta la epidemiología de la enfermedad en niños y adultos junto con las recomendaciones actuales y lo que podría suponer en nuestro país la vacunación universal, que ya se recomienda en algunos países. En el otro capítulo se muestran los resultados de eficacia e inmunogenicidad de la vacunación frente al virus del papiloma humano en la mujer adulta, así como las recomendaciones de vacunación en distintos grupos.

En el cuarto apartado hay cuatro capítulos. El primero comenta las características de las diferentes vacunas frente al virus Ébola y los resultados obtenidos hasta el momento en los ensayos que se han realizado.

El segundo capítulo trata sobre los resultados de la evaluación preclínica y clínica de la vacuna atenuada tetravalente frente el dengue. El tercero muestra la clínica, la epidemiología y la prevención de la enfermedad por *Streptococcus agalactiae*, haciendo especial mención a la inmunogenicidad de las distintas vacunas polisacáridas conjugadas que se están investigando. Finalmente, en el capítulo dedicado a las novedades en vacunología se presentan los acontecimientos más relevantes que se han producido en el último año en el campo de las vacunaciones, tanto en lo que respecta a recomendaciones sobre determinadas vacunas disponibles como a modificaciones de fichas técnicas y de calendarios. Se aborda también el problema, que afecta a todo el mundo, de desabastecimiento de vacunas combinadas que incluyen entre sus componentes el de la vacuna frente a la tos ferina, así como las posibles estrategias para hacer frente a dicha limitación.

En el quinto apartado se presentan y comentan 12 artículos publicados en 2014 sobre vacunas dedicados a la vacuna antipoliomielítica, la vacuna antisarampión, el rechazo a la vacunación, la vacuna BCG, la vacunación antimeningocócica y el estado de portador, la influencia de diferentes vacunas antimeningocócicas en el estado de portador, las cepas de meningococo circulantes en España, la vacuna antirrotavirus, las reacciones alérgicas vacunales, la vacuna de la varicela, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y la vacuna antigripal.

En el sexto apartado se incluyen dos capítulos: uno sobre la vacunación frente al herpes zóster (que en 2015 se ha iniciado como programa piloto en Castilla y León, por lo que empiezan a generarse dudas respecto a la administración de la vacuna en determinadas circunstancias) y la vacunación del viajero, y otro que trata la vacunación frente al virus del papiloma humano en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la vacunación en pacientes con tratamientos biológicos.

En el séptimo apartado se incluye un interesante capítulo sobre las revisiones sistemáticas y el metaanálisis de estudios sobre vacunas.

Muy oportunamente tras el desafortunado incidente de la muerte por difteria de un niño no vacunado ocurrida en nuestro país el pasado mes de junio, en el octavo apartado se reproducen dos artículos sobre la difteria: una revisión publicada en 1955 por el pediatra barcelonés Dr. Agustín Pérez Soler y un artículo publicado por varios pediatras del Hospital Infantil Vall d'Hebron de Barcelona a propósito de dos casos de difteria amigdalár observados en 1979.

No puedo acabar este prólogo sin agradecer a la Dra. Campins y al Dr. Moraga que me hayan brindado la oportunidad de poder escribirlo. Estoy segura de que los contenidos de este libro, tanto por su relevancia como por su calidad, van a ser de gran utilidad para todos los que trabajamos en el campo de las vacunaciones.

Barcelona, 11 de octubre de 2015

Ángela Domínguez García

*Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Subdirectora Científica del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*

---

# **Situación actual de las enfermedades inmunoprevenibles**

---



# Brotos epidémicos relevantes en el mundo en 2014

## INTRODUCCIÓN: REGLAMENTO SANITARIO INTERNACIONAL Y EVENTO DE SALUD PÚBLICA DE IMPORTANCIA INTERNACIONAL

El 23 de mayo de 2005, tras largos años de debate, la 58ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó el nuevo Reglamento Sanitario Internacional (RSI) (1). Este reglamento entró en vigor el 15 de junio de 2007 y fue publicado en España en el Boletín Oficial del Estado el 12 de marzo de 2008 (2).

El RSI es un código de prácticas y procedimientos destinado a prevenir la propagación internacional de enfermedades. Es un instrumento internacional jurídicamente vinculante que prescribe medidas a los Estados para prevenir la propagación transfronteriza de enfermedades. En el RSI se incluyen medidas de aplicación ordinaria en los puertos y aeropuertos para conseguir la máxima seguridad contra la propagación internacional de enfermedades, con un mínimo de trabas para el tráfico mundial. En el RSI se estipulan las funciones y las responsabilidades que incumben a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a los diferentes países para hacer frente a brotes de enfermedades.

Aunque los antecedentes más remotos de cooperación internacional se remontan probablemente a las epidemias medievales de peste, son las pandemias de cólera que asolaron Europa entre 1830 y 1847 las que propiciaron la cooperación multilateral en la esfera de la salud pública. La primera Conferencia Sanitaria Internacional se celebró en París en 1851. El 7 de

abril de 1948 se fundó la OMS (3), y en 1951 se aprobó el primer RSI que posteriormente, en 1969, fue modificado.

Inicialmente el RSI tenía por objeto la vigilancia y el control de seis enfermedades infecciosas: cólera, peste, fiebre amarilla, viruela, fiebre recurrente por garrapatas y tifus exantemático epidémico (las denominadas enfermedades cuarentenables). En 1973, las dos últimas fueron excluidas del RSI y quedaron como de obligada notificación por parte de los Estados a la OMS el cólera, la peste, la fiebre amarilla y la viruela.

El extraordinario incremento del tráfico de personas y mercancías registrado en los últimos 30 años ha supuesto profundas transformaciones cuantitativas y sobre todo cualitativas. En la década de 1990 reaparecieron viejas epidemias, como el cólera en América del Sur, y aparecieron nuevos agentes infecciosos, como la fiebre hemorrágica por virus Ébola. Además, la irrupción del terrorismo a gran escala ha abierto nuevos escenarios de riesgo.

En 2002, la Asamblea Mundial de la Salud reiteró una vez más (ya se había planteado en 1995) la necesidad de revisar el RSI para poder dar una mejor respuesta mundial de salud pública a la aparición natural, la liberación accidental o el uso deliberado de agentes biológicos y químicos, o de material radiactivo, que afecten a la salud.

En mayo de 2003, en virtud de la resolución WHA56.28 (Revisión del Reglamento Sanitario Internacional), se estableció un grupo de trabajo intergubernamental abierto a todos los Estados miembros, encargado de examinar y recomendar un proyecto de revisión del RSI para su examen por la Asamblea Mundial de la Salud. Este grupo de trabajo celebró dos reuniones, en noviembre de 2004 y febrero/mayo de 2005, con miras a acordar un texto definitivo que fuera examinado por la 58ª Asamblea Mundial de la Salud. El RSI (2005) fue adoptado por la Asamblea, en su resolución WHA58.3, el 23 de mayo de 2005, y entró en vigor el 15 de junio de 2007 (1).

El RSI de 2005 establece en su artículo 2, titulado *Finalidad y alcance*, que «la finalidad y el alcance de este Reglamento son prevenir la propagación internacional de enfermedades, proteger contra esa propagación, controlarla y darle una respuesta de salud pública proporcionada y restringida a los riesgos para la salud pública y evitando al mismo tiempo las interferencias innecesarias con el tráfico y el comercio internacionales».

Para el RSI, una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) es un evento de salud pública extraordinario, que puede constituir un riesgo para otros Estados a causa de la propagación de una

enfermedad, y que podría exigir una respuesta internacional coordinada. La notificación de una ESPII exige considerar cuatro criterios: 1) potencial gravedad, 2) carácter inusitado o imprevisto, 3) posibilidades de propagación internacional, y 4) riesgo de restricciones a los viajes o al comercio. La notificación es obligatoria si se cumplen al menos dos de estos criterios.

Los viejos RSI pretendían “blindar fronteras”, lo cual, en un mundo globalizado, no es posible. El RSI de 2005, por el contrario, pretende concentrar los recursos en el foco del problema, para así evitar su propagación a otros países. En la Figura 1 se recogen, a modo de algoritmo, los criterios de decisión para la evaluación y la notificación de eventos que pueden constituir una ESPII de acuerdo con el RSI de 2005.

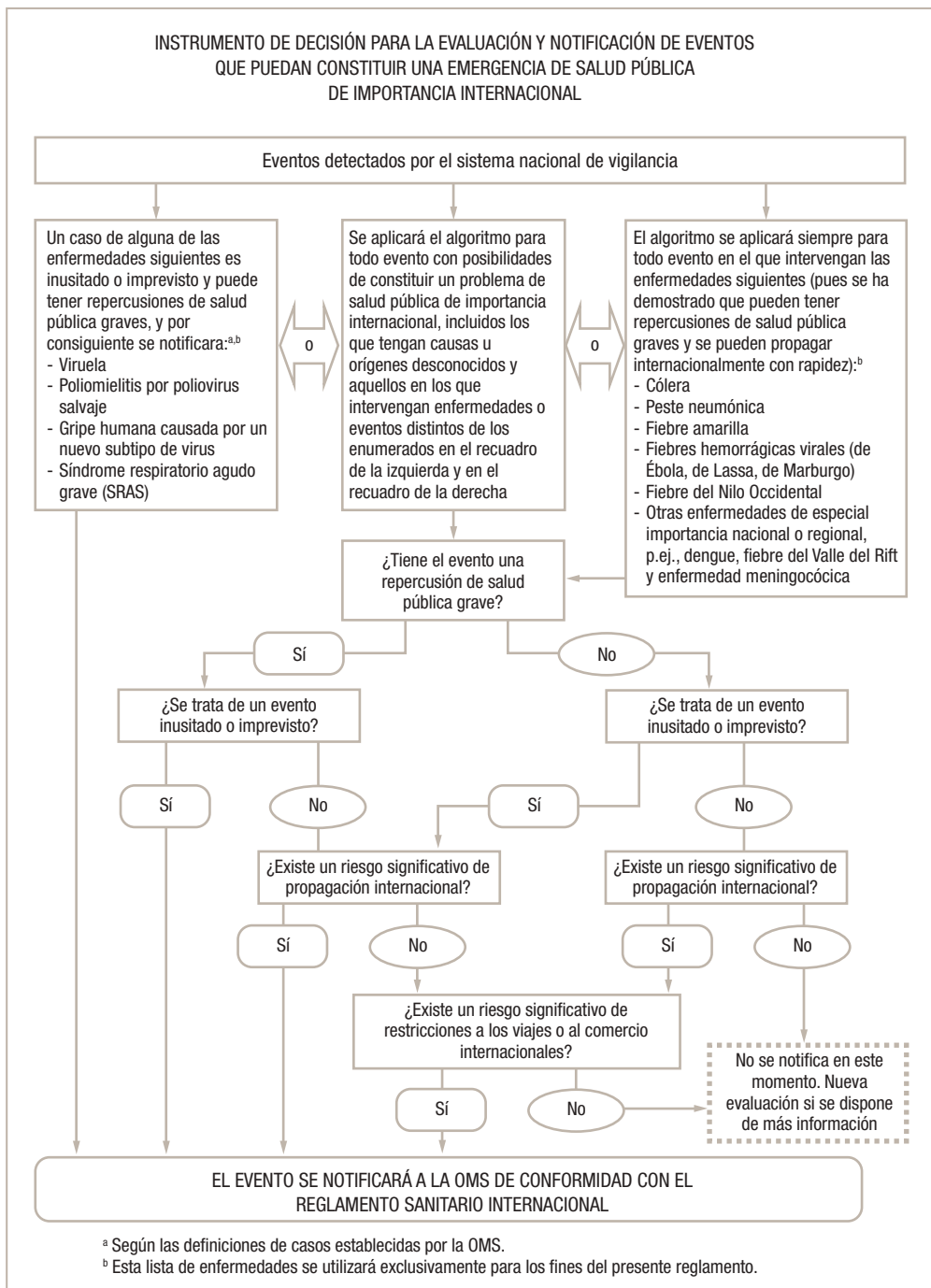
La rápida propagación de las enfermedades sólo puede prevenirse si existe un sistema de alerta y una respuesta inmediatas a los brotes y otros incidentes que pueden desencadenar epidemias o propagarse por todo el mundo, y si los países cuentan con sistemas nacionales de detección y respuesta en caso de que esos incidentes traspasen las fronteras internacionales.

La Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos (GOARN, Global Outbreak Alert and Response Network) (4) es un mecanismo de colaboración entre instituciones y redes ya existentes que aúnan sus recursos humanos y técnicos para identificar, confirmar y responder rápidamente a brotes epidémicos de importancia internacional. La GOARN brinda un marco operativo para reunir esos conocimientos especializados con el propósito de mantener a la comunidad internacional continuamente alerta ante la amenaza de brotes epidémicos, y lista para responder. En la Figura 2 se muestra la distribución mundial de instituciones y redes asociadas a la GOARN (5).

Gracias a la GOARN, los eventos extraordinarios de salud pública (posibles ESPII) son clasificados en diferentes categorías (6):

- Verificado: cuando el ministerio de salud de los países afectados o la oficina de la OMS proporcionan información que corrobora el evento, e indican que se cumplen alguno o todos los criterios antes señalados de ESPII.
- Descartado: aunque el evento ha sucedido, no se cumple ninguno de los cuatro criterios.
- No verificado: cuando a pesar de los esfuerzos realizados no se consigue información que permita confirmar el evento.





**Figura 1.** Criterios de decisión para la evaluación y la notificación de eventos que pueden constituir una emergencia de salud pública de importancia internacional.

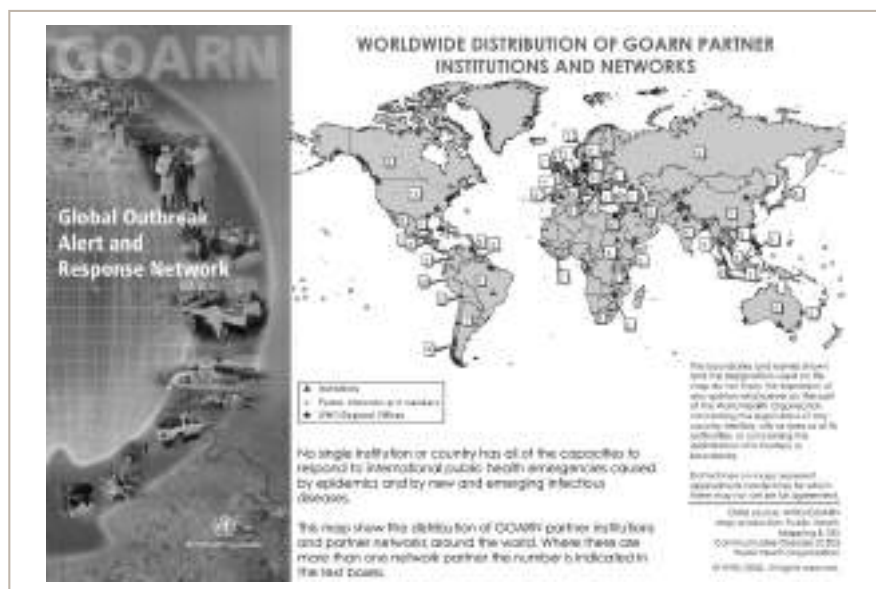


Figura 2. Distribución mundial de instituciones y redes asociadas a la Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos (GOARN). Fuente: <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/goarnmapenglish.pdf?ua=1>

El presente capítulo sólo aborda algunos de los brotes epidémicos sucedidos en el mundo en 2014, considerados relevantes por los autores. Por ser objeto de capítulos específicos en este libro, no se tratarán el brote de fiebre de Ébola en África, el de mayor extensión y gravedad sucedido nunca hasta la fecha, ni los brotes de dengue.

## CÓLERA

El cólera es una infección aguda diarreica que se transmite por la ingestión de agua o alimentos contaminados por el bacilo *Vibrio cholerae*. Sólo dos serogrupos de *V. cholerae* producen brotes epidémicos: el O1, causante de la mayor parte de los brotes, y el O139, confinado a Asia Suboriental.

Como se observa en la Figura 3, la mayoría de los países que reportan casos de cólera se encuentran en el continente africano y asiático. Las deficiencias en los sistemas de vigilancia epidemiológica de los países más afectados conllevan una importante infradeclaración de la enfermedad.

En la región de África (7), durante 2014, el 95% de los eventos de salud pública declarados al Event Management System de la OMS correspondie-

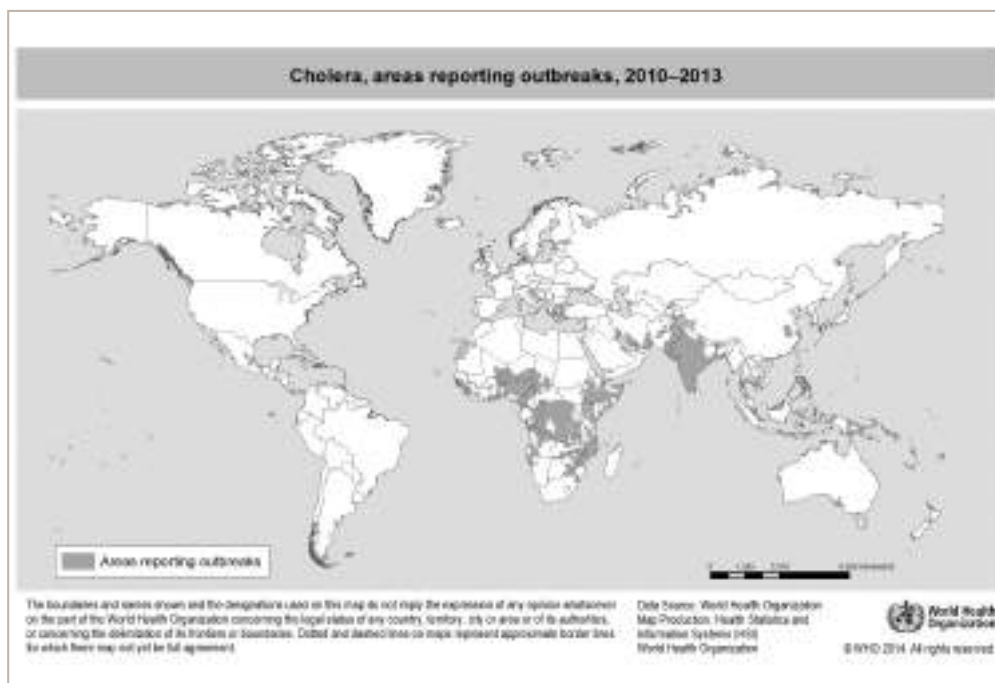


Figura 3. Áreas que reportaron brotes de cólera durante los años 2010-2013. Fuente: [http://gamapserver.who.int/maplibrary/files/maps/global\\_cholera\\_outbreaks.png](http://gamapserver.who.int/maplibrary/files/maps/global_cholera_outbreaks.png)

ron a enfermedades infecciosas. Entre ellas, el cólera ha sido la más notificada (31%), seguida del dengue (13%), la fiebre por virus Ébola (13%) y la meningitis (11%).

Entre enero y diciembre de 2014 se notificaron en África 101.987 casos de cólera que provocaron 1881 muertes, lo que supone una tasa de letalidad del 1,8%. La enfermedad ha afectado a 16 países africanos: Nigeria (35.996), Ghana (28.944), República Democrática del Congo (22.203), Sudán del Sur (6421), Camerún (3355), Níger (2059), Benín (832), Burundi (582), Namibia (485), Uganda (309), Togo (262), Costa de Marfil (235), Angola (213), Liberia (44), Kenia (35) y Guinea Bissau (11). El 85% de los casos se dieron en tan sólo tres países: Nigeria (35%), Ghana (28%) y República Democrática del Congo (21%). La Figura 4 muestra la distribución de los casos de cólera declarados en la región africana por países.

Ghana viene sufriendo brotes localizados intermitentes de cólera, sobre todo en la parte sur del país y principalmente con el inicio de la temporada de lluvias (8). Entre junio y agosto de 2014 se notificaron en Ghana más de 6000 casos y 47 fallecidos en cinco regiones: Ashanti, Central, Oriental,

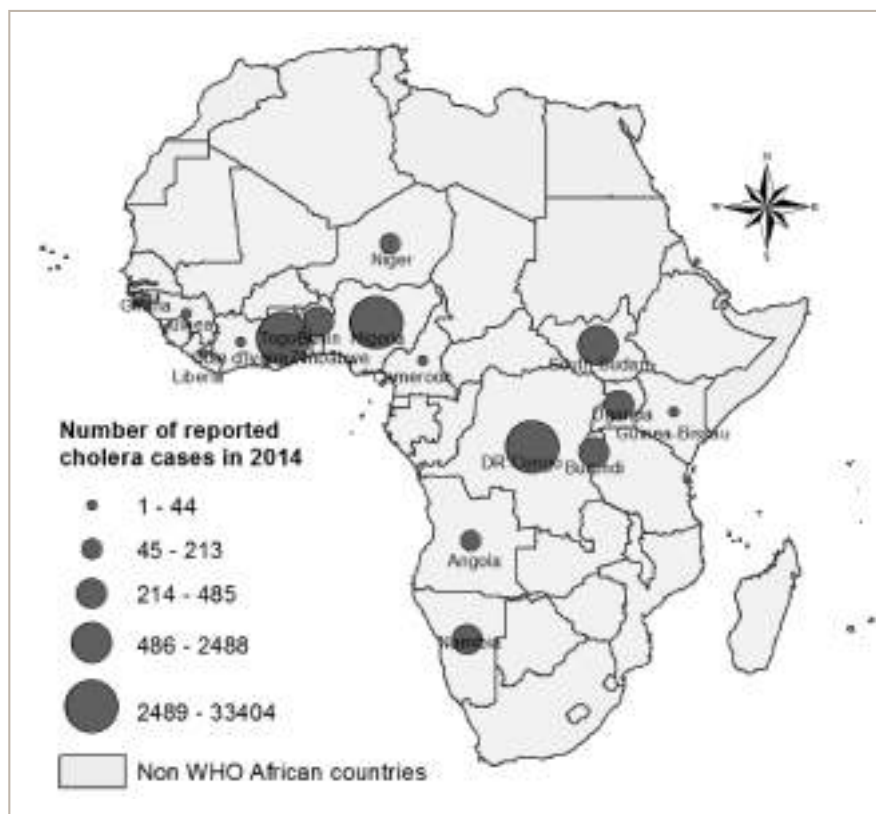
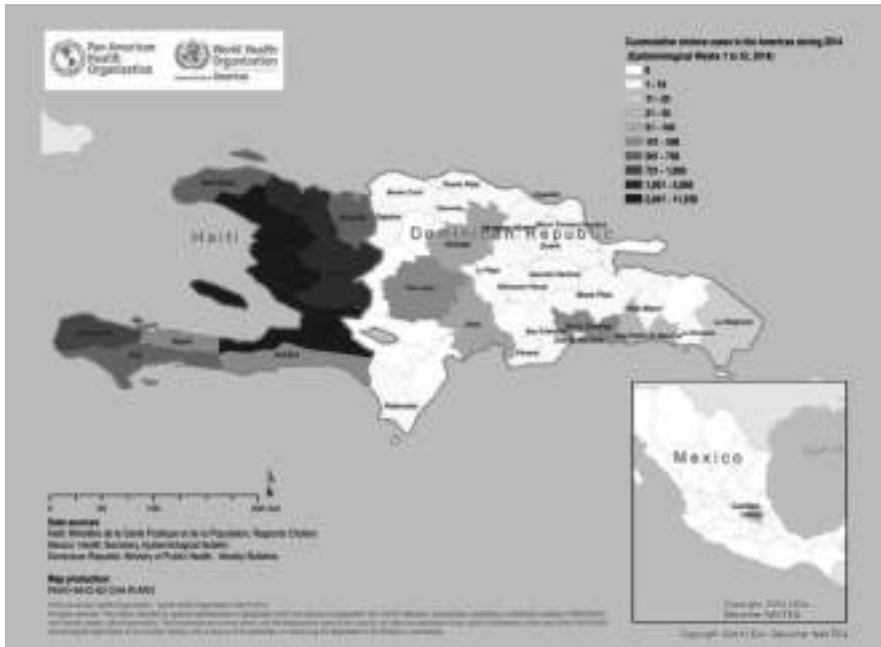


Figura 4. Distribución de los casos de cólera declarados durante el año 2014 en la región de África de la OMS. Fuente: <http://www.afro.who.int/en/clusters-a-programmes/dpc/epidemic-a-pandemic-alert-and-response/outbreak-news/4376-outbreak-bulletin-vol-4-issue-4-31-october-2014.html>

Gran Accra y Occidental. La particularidad de este brote es que la mayoría de los casos acontecieron en la región de Gran Accra, donde se encuentra la capital (Accra). En esta región se notificaron 5558 casos y 45 muertes. A su vez, los distritos más afectados fueron Accra Metropolitan y La Dadekotpon, que representaron el 87% de los casos. El importante tráfico internacional de la capital podría haber favorecido la extensión del brote a otras zonas y países vecinos. El serotipo causante del brote fue el 01, serotipo Ogawa.

Respecto al año anterior, en la región africana se mantiene el número de países afectados, el número de casos se ha duplicado y la tasa de mortalidad ha disminuido. En 2013 se reportaron 49.465 casos, con una tasa de mortalidad del 2,4%.



**Figura 5.** Casos acumulados de cólera en la región de las Américas durante las semanas epidemiológicas 1 a 53 de 2014. Fuentes: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&itemid=270&gid=28905&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&itemid=270&gid=28905&lang=en) y <http://www.cdc.gov/polio/board/pdf/2015/012015-letter.pdf>

En la región de Las Américas (9), durante 2014 se registraron casos de cólera en Haití, República Dominicana, México y Cuba (Fig. 5).

A los 4 años de la aparición del cólera en Haití, la mayoría de la población sigue estando expuesta a la enfermedad debido a la falta de acceso a agua potable y a letrinas. Desde finales de octubre de 2010 hasta octubre de 2014 se han registrado 711.558 casos. La epidemia es especialmente grave durante la temporada de lluvias. En 2014 se registraron 27.753 casos y 293 muertes, lo que representa un descenso del 53% de los casos y del 50% de las muertes, comparado con el año anterior.

Aunque el número de casos durante 2014 fue muy inferior al registrado en los años previos, durante las semanas epidemiológicas 37 y 47 aumentó de manera considerable, llegando hasta 918 nuevos casos por semana.

El 90% de los casos del año 2014 han ocurrido en tan sólo cuatro departamentos: Artibonite, Centre, Ouest y Nord (10). El mayor número de casos (36%) se ha registrado en Ouest. En estos cuatro departamentos, durante las semanas epidemiológicas 37 y 47 se alcanzó un promedio de

tasa de hospitalización del 70%, lo que significa que 7 de cada 10 casos registrados necesitaron atención hospitalaria. Desde diciembre de 2014 se está observando una disminución del número de casos nuevos y de muertes por cólera.

El brote de cólera que se inició en la República Dominicana en noviembre de 2010 sigue activo. En este último año ha disminuido el ritmo de progresión del número de casos en relación al inicio del brote. Se han registrado 597 casos sospechosos y 10 muertes, lo que representa un descenso respecto al año 2013 del 69,5% de los casos y del 76% de los fallecidos. Se registró un pico de aumento de casos durante las semanas epidemiológicas 46 a 49 de 2014.

En 2013, México fue afectado por ciclones tropicales que provocaron fuertes lluvias, inundaciones y desprendimientos de tierra. A raíz de esta situación, se comunicaron casos de cólera en el Distrito Federal de Ciudad de México y en los estados de Hidalgo, México, San Luis Potosí y Veracruz. A lo largo de 2014 se comunicaron 14 casos, 13 en el distrito de Hidalgo y uno en el de Querétaro. No se ha detectado ningún nuevo caso desde la semana epidemiológica 34 de 2014.

En Cuba, desde el inicio del brote en julio de 2012 hasta la semana epidemiológica 8 de 2014, las autoridades sanitarias han declarado más de 700 casos y tres muertes. A lo largo de 2014 no se declararon más casos de forma oficial, pero fuentes no oficiales informan de que el brote sigue activo y afecta a las provincias de Artemisa, Camagüey, Granma, Guantánamo, Habana y Santiago de Cuba. En enero de 2015, el Centro Nacional de Enlace para el RSI de Canadá informó sobre un caso de cólera en una persona con el antecedente de un viaje a Cuba.

Muchos países del Sudeste Asiático, como India, Nepal o Bangladesh, reúnen los conocidos factores de riesgo para el desarrollo de un brote de cólera: pobreza, precarias infraestructuras sanitarias y alta densidad poblacional. Adicionalmente, la región también es susceptible a condiciones ambientales extremas, como las inundaciones que provocan la contaminación de las aguas y el desplazamiento de la población. Debido a los deficientes sistemas de vigilancia epidemiológica, es poca la información que se dispone de esta área.

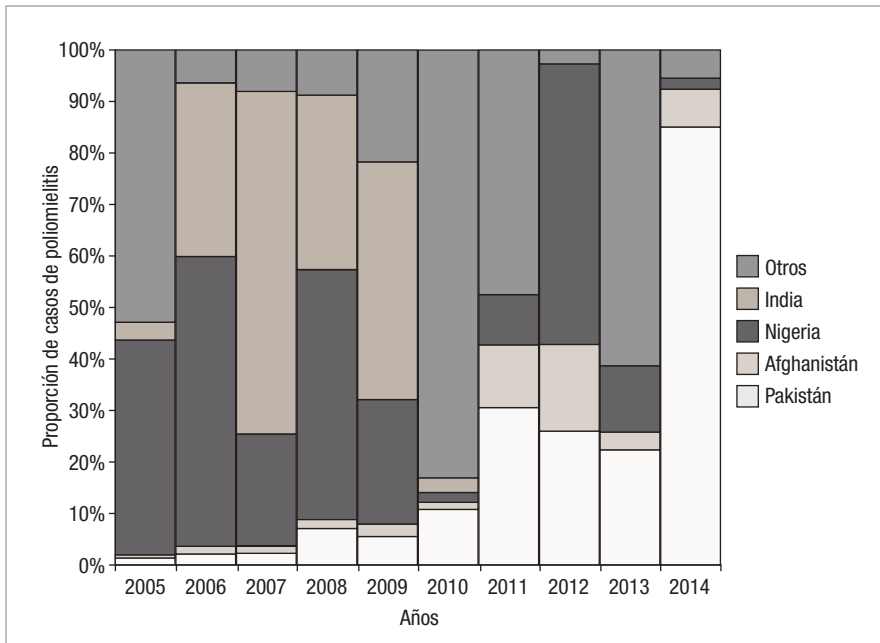
En Nepal, durante el monzón de 2014 se reportó un brote de cólera en Rautahat, región de Terai, cercana a los estados del norte de India. El brote fue confirmado por laboratorio y afectó a más de 600 personas (11).

Otros países donde han ocurrido brotes de cólera en 2014 han sido India, Myanmar y Filipinas (12).

## POLIOMIELITIS

El control y la eliminación de la infección por el virus de la poliomielitis ha continuado siendo una prioridad internacional durante el año 2014. El Plan de Erradicación de la Poliomielitis de 1988, en el que participan gobiernos nacionales, la OMS, la Asociación Rotaria Internacional, los CDC, la UNICEF y organizaciones como la Fundación Bill y Melinda Gates, es la mayor alianza público-privada de salud pública de las últimas décadas (13). Inicialmente el objetivo era eliminar la poliomielitis del mundo en el año 2000. Aunque este objetivo no se alcanzó, los esfuerzos realizados no han sido en vano: los casos se han reducido en más del 99%, desde los casi 400.000 declarados en 1988 hasta sólo 413 en todo el mundo en 2014, concentrándose la mayor proporción, en torno al 90%, en Pakistán (14) (Fig. 6).

Entre los progresos conseguidos en 2014 cabe señalar que el 27 de marzo la región de Asia Sudoriental de la OMS (15), hogar de un cuarto de la población mundial, fue certificada libre de poliomielitis por una comisión independiente (16), siendo así la cuarta de seis regiones de la OMS en ser



**Figura 6.** Evolución de la proporción de casos de poliomielitis por países entre 2005 y 2014. Fuente: <http://www.cdc.gov/polio/board/pdf/2015/012015-letter.pdf>

certificada (la región de las Américas lo fue en 1994), lo que marca un paso importante hacia la erradicación global de la poliomielitis. Con este logro, el 80% de la población mundial vive ahora en regiones certificadas libres de poliomielitis.

En la Figura 7 y la Tabla 1 se muestra la distribución por países de los casos de poliomielitis notificados en 2014, incluidos los casos debidos a virus derivados de la vacuna (17,18).

En África Occidental, durante el año 2014, en Nigeria se notificaron seis casos de infección por poliovirus salvaje tipo 1 (WPV 1), frente a los 53 notificados el año anterior. También se notificaron 30 casos de infección por virus de la poliomielitis tipo 2 derivado de la vacuna (cVDPV2).

En África Central hubo 10 casos de infección por WPV1: cinco en Camerún, donde se registró un brote iniciado en octubre de 2013, y cinco en Guinea Ecuatorial. El último caso de parálisis flácida en esta región notificado pertenece a Camerún y fue el 9 de julio. Tanto en Guinea Ecuatorial como en Camerún, los casos notificados están relacionados con casos provenientes de Chad, en 2011. En ambos países, a lo largo de 2014 se han llevado a cabo varias campañas nacionales de inmunización.

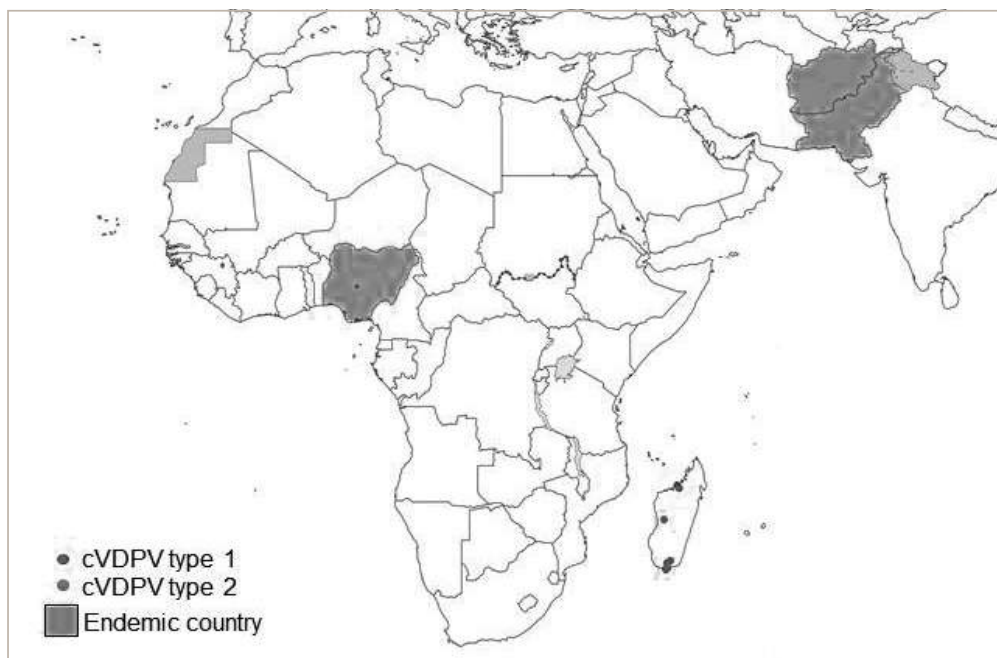
En el sur y el cuerno de África se notificaron en 2014 nueve casos de infección: cinco en Somalia y uno en Etiopía por WPV1, dos en Sudán del Sur por cVDPV2, y uno en Madagascar por virus de la poliomielitis tipo 1 derivado de la vacuna (cVDPV1).

En la región del Mediterráneo Oriental diferenciamos Oriente Próximo, que se extiende desde el Mar Mediterráneo hasta la frontera de Irán con Afganistán, y Oriente Medio, desde Afganistán hasta Pakistán, siendo esta última zona la principal fuente de casos del virus de la poliomielitis.

En Oriente Próximo se diagnosticaron tres casos de poliomielitis por WPV1: dos en Irak y uno en Siria; de ellos, el último que manifestó parálisis fue en Irak el 7 de abril. En Oriente Medio destaca Afganistán, con 28 casos de infección por WPV1, la mayoría relacionados con la transmisión a través de la frontera con Pakistán. Este último país muestra una transmisión ininterrumpida del virus, sobre todo en la denominada zona FATA (*Federally Administered Tribal Areas*), desde donde se extiende a otras regiones del país e incluso a países vecinos. En 2014 se notificaron en Pakistán 306 casos por WPV1 y 22 por cVDPV2.

El año 2015 podría ser el primer año sin poliomielitis en África, de los tres necesarios para declarar la región libre de enfermedad.





**Figura 7.** Casos confirmados de poliomiélitis por virus salvaje y por virus vacunal notificados durante el año 2014 en el mundo. Fuente: <http://www.polioeradication.org/dataandmonitoring/poliothisweek/circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx>

<b>Tabla 1. Casos de poliomiélitis por virus salvaje y por virus vacunal notificados durante el año 2014 en el mundo.</b>			
Países	Casos por virus salvaje	Casos por virus vacunal	Situación de transmisión
Afganistán	28	0	Endémica
Camerún	5	0	Importada
Etiopía	1	0	Importada
Guinea Ecuatorial	5	0	Importada
Irak	2	0	Importada
Madagascar	0	1	Solo cVDPV
Nigeria	6	30	Endémica
Pakistán	306	22	Endémica
Siria	1	0	Importada
Somalia	5	0	Importada
Sudán del Sur	0	2	Solo cVDPV
<b>Total</b>	<b>359</b>	<b>55</b>	

Fuente: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx>

## SARAMPIÓN

En 2014 se notificaron 16.156 casos en 40 de los 50 países de la región Europea de la OMS, que enviaron información sobre el sarampión (incluyendo informes «cero») al sistema centralizado de información de enfermedades infecciosas. Tres países (Mónaco, San Marino y Turkmenistán) no presentaron informe alguno (19).

Del total, el 91% de los casos (14.657) ocurrieron en 10 países: Federación Rusa (3257, 20%), Georgia (3190, 20%), Ucrania (2326, 14%), Bosnia y Herzegovina (2204, 14%), Italia (1687, 10%), Turquía (572, 4%), Alemania (519, 3%), Kirguistán (318, 2%), Kazajistán (317, 2%) y Francia (267, 2%). Con 3707 casos de sarampión, la Unión Europea tiene el 23% de los casos de la región. La incidencia mayor por millón de población para el año 2014 fue reportada en Georgia (738), seguida por Bosnia y Herzegovina (576).

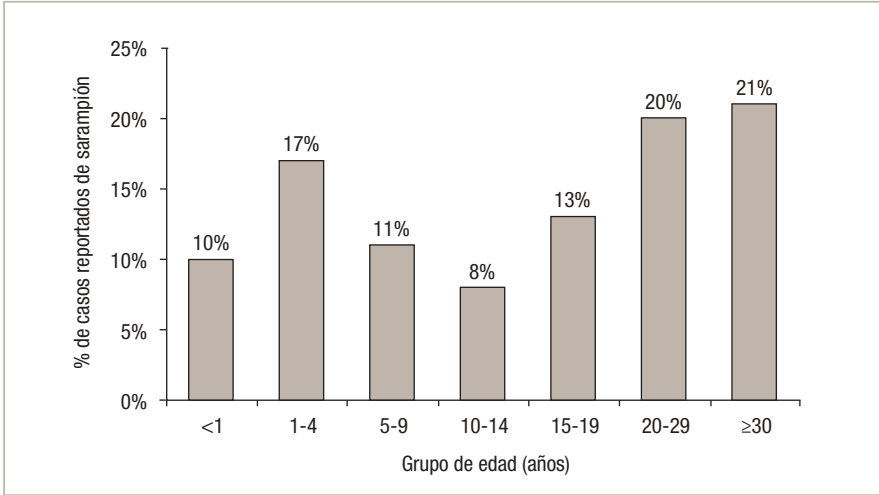
El 50% de los casos (8106) fueron confirmados por laboratorio y el 7% (1133) eran casos relacionados epidemiológicamente. El 43% restante (6917) se clasificaron como casos clínicamente compatibles.

Durante 2014 se secuenciaron 628 especímenes clínicos. Los genotipos identificados en la región fueron D8 (310), B3 (299), H1 (14), D9 (3), D4 (1) y G3 (1). Veintidós países reportaron variantes del genotipo D8; los más prevalentes fueron las variantes D8-Rostov On Don, D8-Tauton, D8-Frankfurt Main, D8-Hulu Langat y D8-Villipuram.

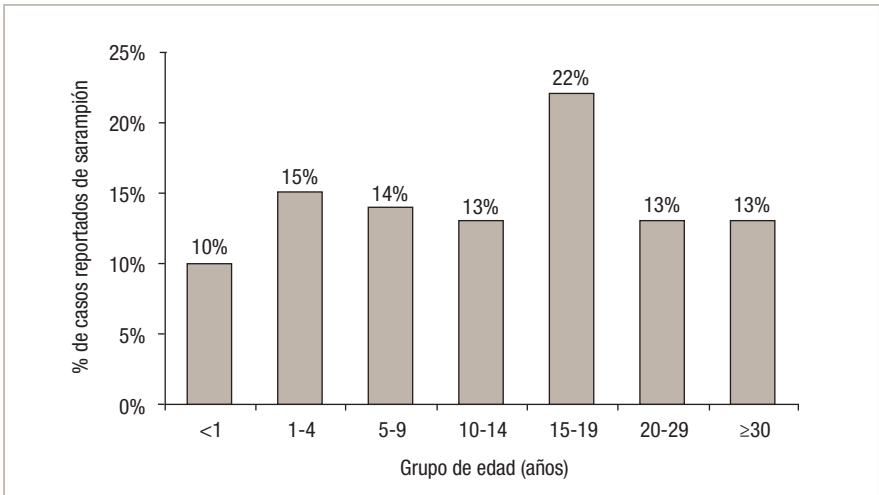
El estado vacunal era conocido en 12.154 casos (75%). De los 8592 no vacunados (71%), todos con excepción de dos tenían información sobre la edad: 1478 (17%) menores de 1 año, 1871 (22%) entre 1 y 4 años, 1031 (12%) entre 5 y 9 años, 1615 casos (19%) entre 10 y 19 años, y 2595 casos (30%) 20 años o más. Los 3562 casos restantes (29%) habían recibido al menos una dosis de vacuna que contuviera el virus de sarampión.

### Brote en Bosnia y Herzegovina

Desde febrero de 2014 se comunicaron más de 5000 casos. El país se divide en tres entidades notificadoras, y todas reportaron casos. Los primeros fueron notificados en la entidad de la Federación de Bosnia y Herzegovina (Federación de BiH), con un total de 3426 casos a fecha de 23 de enero de 2015. En la entidad de la República de Srpska, los primeros casos se notificaron en julio de 2014, en la villa Roma colindante con la Federación de



**Figura 8.** Distribución por edades de los casos de sarampión en la región Europea de la OMS (N = 16.152).



**Figura 9.** Distribución por edades de los casos de sarampión en Bosnia y Herzegovina (N = 2204).

BiH. Hasta el 7 de diciembre de 2014, se comunicaron 1876 casos en esta entidad. El distrito de Brcko fue la última en detectar casos (20).

Como en otros países de la región, resultaron afectados todos los grupos de edad (Figs. 8 y 9), pero en especial el de 15 a 19 años en la Federación de BiH y el de 20 a 25 años en Srpska. Estos incluyen cohortes nacidas

durante los años de conflicto y la inmediata posguerra (1990–2000). La mayoría de los casos son en personas no inmunizadas o con un estado vacunal desconocido.

### **Brote en California, Estados Unidos**

El brote de sarampión en los Estados Unidos se inició en los últimos días de diciembre de 2014 y los primeros de enero de 2015, por lo que se incluye en este capítulo.

El brote fue notificado por el Departamento de Salud Pública de California al asociar la aparición de cinco casos en niños que habían visitado parques temáticos específicos en el condado de Orange, California, durante el 17 y el 28 de diciembre. El Departamento inició la recogida de datos mediante un formulario de intercambio de información con otros Estados (21).

De los 110 pacientes afectados en este brote, 49 (45%) no estaban vacunados y 5 (5%) habían recibido una dosis de vacuna conteniendo virus de sarampión, 7 (6%) dos dosis y 1 (1%) tres dosis. De 47 (43%) se desconocía el estado vacunal y 1 (1%) tenía IgG seropositiva documentada (lo que indica vacunación previa correcta no documentada o infección previa curada). Doce de los no vacunados eran niños muy pequeños para iniciar la vacunación. De los 37 restantes, 28 (67%) fueron no vacunados intencionalmente por creencias personales de los padres y uno por tener un plan alternativo de vacunación. De los 28 no vacunados intencionalmente, 18 eran menores de 18 años y 10 eran adultos. El rango de edad osciló entre las 6 semanas y los 70 años, con una media de 22 años. De los 84 pacientes con información disponible sobre hospitalización, 17 (20%) fueron ingresados (22).

Los Estados Unidos han experimentado un número récord de casos de sarampión a finales de 2014 (23), con 668 casos en 27 Estados reportados al National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Este es el mayor número de casos desde la eliminación del sarampión que fue documentada en los Estados Unidos en el año 2000.

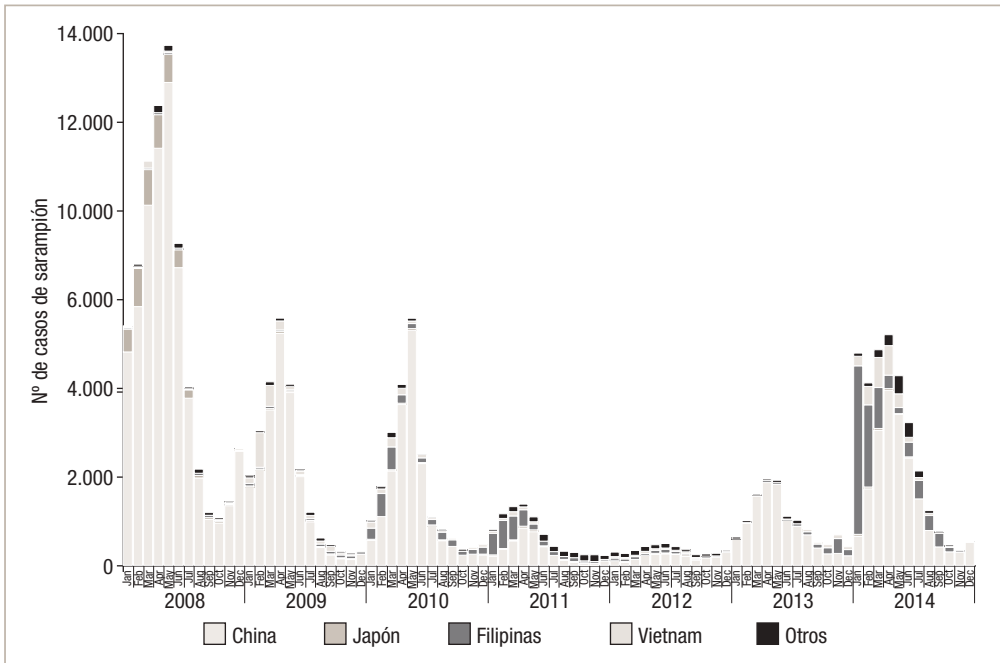
El año 2014, y este brote en concreto, con su inicio casi a finales de año, ilustra la continua importancia de asegurar la cobertura de vacunación contra el sarampión. Tanto visitantes como residentes también pueden estar más expuestos al sarampión en los lugares con gran afluencia de visitantes internacionales, como son ciertas atracciones turísticas y los aeropuertos.

### Brote en la región Pacífico-Oeste de la OMS

En China y Filipinas se ha registrado un aumento de los casos de sarampión. Los datos son escasos (24), pero suficientes para destacar los brotes en esta región. China, Filipinas, Papúa Nueva Guinea y Vietnam concentran el 98% de los casos notificados (Fig. 10). De los 80.576 casos notificados en la región, China declaró 48.123 (60%) y Filipinas 21.420 (27%), con una incidencia por millón de personas de 35,3 y 214,7, respectivamente, destacando Papúa Nueva Guinea con 344,1 casos por millón de personas. China ha declarado 26 muertes y Filipinas 110.

### INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS EMERGENTES

Desde su aparición hace 20 años, las infecciones respiratorias agudas graves producidas por virus con potencial pandémico circulan ampliamente. Cabe destacar los virus gripales en poblaciones de aves de corral, que infectan seres humanos esporádicamente. Estos virus se caracterizan por su



**Figura 10.** Casos de sarampión por meses declarados en la región Pacífico Oeste de la OMS, 2008–2014. Fuente: <http://www.wpro.who.int/immunization/documents/mrbulletinvol9issue2.pdf?ua=1>

escasa circulación entre los humanos, lo cual deriva en una ausencia de inmunidad generalizada. La infección en los humanos ocasiona un cuadro clínico de espectro amplio que comprende desde una infección asintomática hasta el fallo multiorgánico e incluso la muerte. En la Tabla 2 se muestran los principales virus emergentes causantes de infecciones respiratorias agudas graves en los últimos 20 años (25).

En el caso del virus de la gripe aviaria, en las últimas décadas se han observado casos esporádicos por los serotipos A (H5N1), A (H7N1), A (H5N6), A (H10N8) y A (H6N1). El virus de la gripe aviaria A (H1N1) pdm09 destaca por su circulación continua desde su aparición en 2009.

Durante 2014, los brotes por virus respiratorios emergentes se han producido por los tipos de los virus de la gripe aviar A (H5N1) y A (H7N9), así como por el *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV), del cual han aparecido brotes continuos desde su descubrimiento en 2012 (26).

**Tabla 2. Virus causantes de infecciones respiratorias agudas graves en los últimos 20 años (25).**

	Año	Lugar
Hantavirus	1993	EE.UU.
Gripe A (H5N1)	1997	Hong Kong
Gripe A (H9N2)	1999	Hong Kong
Metapneumovirus	2001	Países Bajos
SARS coronavirus	2003	Hong Kong
Coronavirus NL63	2004	Países Bajos
Gripe A (H7N7)	2004	Países Bajos
Coronavirus HKU1	2005	China
Gripe A (H1 triple)	2005	EE.UU.
Gripe A (H3N2 triple)	2005	Canadá
Bocavirus	2005	Suecia
Gripe A (H1N1 pdm09)	2009	Méjico
Adenovirus 14	2010	EE.UU.
MERS coronavirus	2012	Arabia Saudí
Gripe A (H7N9)	2013	China

### Gripe A (H5N1)

Los primeros casos en seres humanos de la gripe A (H5N1) fueron documentados en Hong Kong en 1997. En 2003 volvió a emerger inesperadamente, y después se expandió a otras partes de Asia, Oriente Medio, Europa y África (26).

Desde 2003 hasta diciembre de 2014 se han confirmado por laboratorio 676 casos humanos de gripe aviaria H5N1 en 16 países, de los cuales 398 (58,9%) han sido casos mortales. En el año 2014 se han notificado 27 casos y 13 muertes, manteniéndose en la línea de los años inmediatamente anteriores (27) (Tabla 3).

El periodo de incubación del virus oscila entre 2 y 17 días. El 60% de los casos refieren antecedentes de exposición a aves de corral o salvajes, muertas o enfermas. Algunos casos se han asociado al consumo de carne cruda o de sangre de aves contaminadas, pero el principal factor de riesgo es la matanza, el desplume o el manejo de cadáveres de aves infectadas, así como la preparación de estas para el consumo, sobre todo en ambientes familiares (26). La transmisión entre humanos parece muy poco probable tras el estudio de las agrupaciones (*clusters*) familiares (28).

La tasa de letalidad en 2014 fue del 48,4% (3). Entre los factores que aumentan la mortalidad se han identificado la edad, el sexo, la nacionalidad, el gasto en salud per cápita del país y el retraso entre la aparición de síntomas y la hospitalización (26).

Desde su reaparición en 2003, el virus de la gripe A (H5N1) se ha convertido en enzoótico en algunos países. Este virus presenta una gran diversidad genética y antigénica, lo cual lleva a la necesidad de numerosos virus candidatos a la vacuna. Basándose en los datos antigénicos, genéticos y epidemiológicos, actualmente la OMS recomienda como candidatos va-

**Tabla 3. Casos de virus de la gripe A (H5N1) reportados a la OMS desde 2003. Adaptada del informe epidemiológico semanal de la OMS (3).**

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Casos	4	46	98	115	88	44	73	48	62	32	39	27	676
Muertes	4	32	43	79	59	33	32	24	34	20	25	13	398
Tasa de letalidad (%)	100	69,9	43,9	68,7	67,0	75,0	43,8	50,0	54,8	32,5	64,1	48,4	58,9

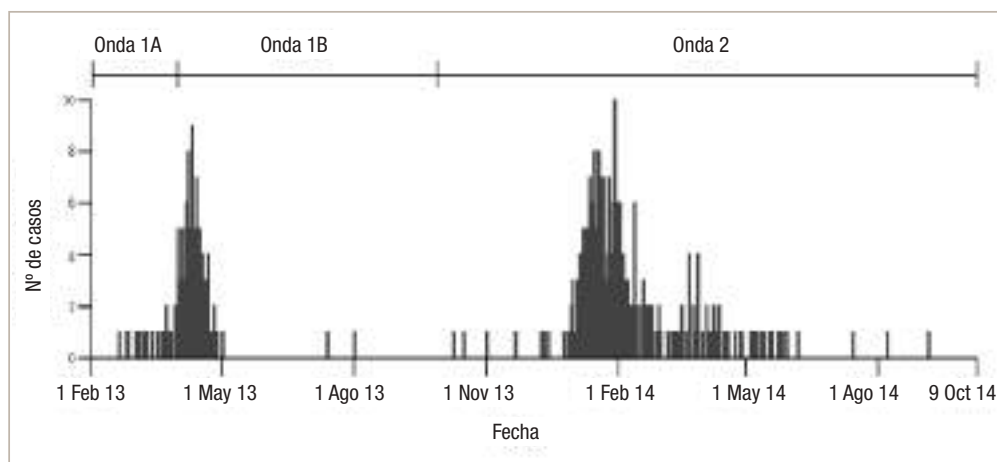
cunales A/Egypt/N04915/2014-like y A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014-like (29).

### Gripe A (H7N9)

Los primeros casos humanos de infección por el virus de la gripe A (H7N9) fueron detectados en China en marzo de 2013 en pacientes hospitalizados por neumonía grave. Hubo 134 casos humanos en la primera onda epidémica (enero a septiembre de 2013) y 306 en la segunda (octubre de 2013 a octubre de 2014) (Fig. 11). El riesgo de muerte en hospitalizados fue del 36% en la primera onda y del 48% (42% a 54%) en la segunda. El riesgo de muerte en los casos sintomáticos en la segunda onda fue del 10% (2,9% a 36%) (26).

El periodo de incubación se ha estimado entre 2 y 7 días, aunque se han registrado casos de hasta 10 días. Existe controversia sobre la posibilidad de transmisión entre humanos, pero parece muy poco probable. A pesar de que se han observado varios *clusters* familiares, no es posible saber si se deben al contacto entre humanos, a la exposición a aves o a otros factores ambientales comunes (30).

La exposición a aves infectadas parece ser la principal causa de infección en los humanos, ya que prácticamente todos los casos presentaban contacto directo con aves vivas o exposición a mercados o granjas de aves donde estos animales son sacrificados o procesados. Entre los datos



**Figura 11.** Incidencia de casos confirmados por laboratorio de gripe A (H7N9) según fecha de hospitalización en China. Fuente: [http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/ee/v19n49/yy\\_fig1.png](http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/ee/v19n49/yy_fig1.png)



disponibles, un 82% de los afectados habían estado expuestos a animales como aves o cerdos, incluyendo visitas a mercados de animales. Otra razón para sostener la hipótesis de las aves como principal fuente de transmisión la aportan diversos estudios ecológicos que muestran que el cierre de los mercados de aves en China ha reducido el riesgo de infección notablemente (31).

En comparación con el virus H5N1, los casos por H7N9 han afectado con más frecuencia a varones, personas que presentan comorbilidad y que vivían en zonas urbanas, con una letalidad menor (Tabla 4).

Desde septiembre de 2014 se ha observado un aumento de la heterogeneidad genética de las secuencias de hemaglutinina y neuraminidasa en virus provenientes de humanos, aves y muestras ambientales. Su comparación mediante pruebas de inhibición de la hemaglutinación mostró que la mayoría permanecieron antigénicamente similares a los virus candidatos a una vacuna derivados de virus A/Anhui/1/2013-like, propuestos hasta la fecha. Basándose en los datos epidemiológicos y virológicos, la OMS no propone nuevos virus candidatos y recomienda el uso de alguno de los actuales (29).

**Tabla 4. Características clínicas y epidemiológicas de las infecciones por virus H5N1 y H7N9 (1).**

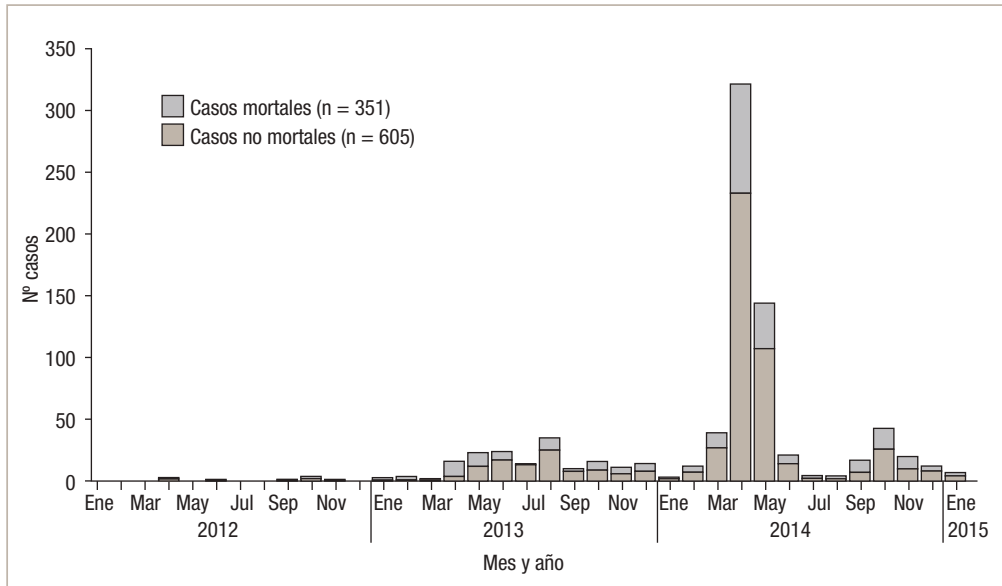
	H5N1 (n = 43)	H7N9 (n = 139)
Periodo de incubación (días)	2-17	2-7
Mediana de edad (años)	26 (19-35)	61 (2-91)
Sexo masculino	51%	71%
Comorbilidad	12%	73%
Zonas urbanas	44%	73%
Exposición a aves	71%	82%
Exposición ocupacional a aves	9%	6%
Visita a mercados de aves	56%	65%
Exposición a cadáveres de aves	39%	59%
Tasa de letalidad en hospitalizados	70%	34%

## MERS-CoV

MERS-CoV ha continuado su expansión en la península arábiga y los países colindantes desde que fue aislado por primera vez en junio de 2012. En enero de 2015 se habían confirmado por laboratorio 956 casos, con 351 muertes. La mayoría (504) de los casos ocurrieron entre marzo y mayo de 2014 (Fig. 12). Todos los casos declarados están relacionados, mediante viaje o residencia, con alguno de los siguientes países: Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos, Qatar, Omán, Kuwait, Yemen, Líbano o Irán (los dos primeros son los países con mayor número de casos) (32).

El periodo de incubación se ha estimado entre 1,9 y 14,7 días. La fuente y el mecanismo de transmisión no están claros. El virus es de probable origen animal y está relacionado con varios coronavirus de murciélagos. Las infecciones en humanos se habrían producido por transmisión zoonótica a partir de un reservorio desconocido. Se ha observado un alto número de serologías positivas en camellos, lo que indica que podrían ser un reservorio, y se sospecha, aunque sin evidencia definitiva, que la transmisión podría ser a través de la leche de camella (30).

Es probable que la mayoría de los casos adquirieran la infección por transmisión entre humanos. La tasa de transmisión secundaria entre con-



**Figura 12.** Número de casos de MERS-CoV reportados a la OMS. Fuente: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6403a4.htm>

tactos del entorno familiar de un caso es de alrededor del 5%, y los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son la obesidad, la diabetes, la inmunodeficiencia y la enfermedad cardíaca o pulmonar (26).

Hay que destacar la relación entre la infección por MERS-CoV y el medio sanitario. En los Emiratos Árabes Unidos se han observado *clusters* hospitalarios en distintas ciudades, y más de dos tercios de los casos fueron en trabajadores de hospital (33).

Actualmente no existe vacuna autorizada para MERS-CoV, a pesar de que hay varios candidatos experimentales que están siendo desarrollados. Entre ellos se encuentra el uso de proteínas de superficie mediante nanotecnología recombinante, DNA complementario integrado en cromosomas artificiales bacterianos o proteínas de dominio extracelular con vectores de adenovirus (34).

### **Retos de las infecciones respiratorias emergentes y reemergentes**

Las infecciones respiratorias emergentes y reemergentes continúan siendo un reto de diagnóstico, tratamiento, control y prevención; de algunas, aún se desconoce su patogénesis y el modo de transmisión.

Los actuales sistemas de vigilancia necesitan una mejora de la cobertura en todo el mundo, así como un aumento de la accesibilidad en tiempo real, para permitir una mejor monitorización y la puesta en marcha de las medidas de respuesta necesarias. Dificultades en la identificación del agente causal y el gran número de muestras recibidas al inicio del brote pueden impedir una correcta vigilancia (25).

Otro problema relacionado con la evaluación de la gravedad es el hecho de que, por las características de estos virus y su desconocimiento, existen muchos sesgos en los sistemas utilizados actualmente. El principal sería la dificultad para establecer un denominador con el cual comparar los casos mortales, así como otros: pruebas de laboratorio priorizadas en casos más graves y casos cuyo virus tenga un tiempo de replicación más largo. La realización de estudios serológicos en grandes grupos de población en vez de sólo en los casos sintomáticos u hospitalizados permitiría conseguir un denominador que disminuyera los sesgos en la interpretación de la incidencia de estas infecciones (35).

Las medidas proactivas de control en la interfaz humano-animal serían preferibles a las medidas reactivas. Sin embargo, el control de los virus en los animales es complicado, ya que la infección habitualmente es asintomática (35).

El desarrollo de virus candidatos para las vacunas, coordinado por la OMS, es un componente esencial en la estrategia global de preparación para las pandemias. Se continúa identificando virus de la gripe zoonóticos que a menudo evolucionan, tanto genéticamente como antigénicamente, y llevan a la necesidad de actualizar los virus candidatos. La selección y el desarrollo de dichos virus candidatos sólo representan el primer paso hacia la vacuna y no implican la recomendación de su manufactura. Las autoridades nacionales pueden considerar uno o varios de estos virus candidatos para iniciar estudios piloto o ensayos clínicos basándose en su evaluación del riesgo frente a la pandemia (36).

La preparación para las pandemias debería incluir una mejor colaboración entre las ciencias humanas y animales, así como asegurar que los avances científicos y tecnológicos se integran adecuadamente en la salud pública. Es indispensable una mayor colaboración y confianza entre los países, ya que los microorganismos no respetan las fronteras.

## CHIKUNGUNYA EN LAS AMÉRICAS

Antes del 2013 ya se habían identificado brotes por virus Chikungunya en países de África, Asia y Europa, así como en áreas de los océanos Índico y Pacífico. A finales de 2013, el primer caso de transmisión local en las Américas fue identificado en el Caribe. Desde entonces, hasta el final de 2014, la transmisión se ha registrado en 42 países o territorios del continente americano (37,38).

Durante 2014 se comunicaron 1.094.661 casos sospechosos y 24.071 casos confirmados (2%) en países o territorios de las Américas, según la declaración de enfermedades por semanas epidemiológicas disponible en el informe de la OMS del 9 de enero de 2015 (incluye países no afectados por el brote). En algunos territorios, los casos confirmados superaron a los sospechosos de no tener fiebre Chikungunya como primera orientación diagnóstica, aunque confirmada con resultados de laboratorio (reacción en cadena de la polimerasa, IgM e IgG) (39).

Del total, el 89% de los casos sospechosos (975.992) se comunicaron en tres territorios: istmo Caribe latino (795.345, 73%), istmo centroamericano (162.940, 15%) y Caribe no latino (17.707, 2%). El área andina y el cono sur (Sudamérica) comunicaron 118.662 casos (11%), y América del Norte reportó 7 casos sospechosos y 169 confirmados.

El brote de Chikungunya en los países del Caribe y América Central y del Sur sigue extendiéndose sin signos de desaceleración. Los expertos del

Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) advierten de que la enfermedad transmitida por mosquitos probablemente continuará infectando a los viajeros a la región (40).

Los viajeros que visitan el Caribe o América Central o del Sur deben ser conscientes del riesgo de Chikungunya este otoño e invierno, y recordar el empleo de repelente de insectos (N,N-dietil-meta-toluamida [DEET]) y seguir otros consejos para mantenerse protegidos.

La prevención de las picaduras de mosquitos es la mejor manera de evitar el Chikungunya y otras enfermedades transmitidas por ellos. Los mosquitos que propagan Chikungunya pican sobre todo durante el día, por lo que la recomendación es el uso de repelente de insectos y de camisas de manga larga y pantalones largos durante el día, y alojarse en habitaciones con aire acondicionado o bien revisadas por la noche. Cuando se precise protector solar, debe aplicarse el repelente de insectos después del protector.

El ECDC aconseja a los viajeros que antes de realizar el viaje consulten las últimas recomendaciones en los centros de atención al viajero, así como buscar atención médica si presentan clínica compatible al retornar de un viaje a una zona endémica.

## VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

El virus del Nilo Occidental es un flavivirus común en África, Europa, Oriente Medio, América del Norte y Asia Occidental. Se transmite a través de picaduras de mosquitos y puede causar un grave cuadro neurológico en una pequeña proporción de los infectados.

En Europa (41), la fiebre del Nilo Occidental es una enfermedad de declaración obligatoria. El ECDC monitoriza la situación en los estados miembros y en los países vecinos durante la temporada de transmisión, de junio a noviembre. En 2014 se registraron 74 casos en los países miembros de la Unión Europea y 136 casos en países vecinos (Fig. 13). Los países afectados fueron Italia (24 casos), Rumanía (23), Hungría (11), Austria (1), Grecia (15), Bosnia y Herzegovina (13), Serbia (76), Rusia (29), Israel (17) y Palestina (1). Los primeros casos de la temporada se registraron en Bosnia y Herzegovina a principios de junio, y el brote más extenso fue en Serbia, donde se registraron 76 casos, 35 de ellos en la ciudad de Belgrado. El último caso de la temporada fue reportado en Rumanía durante la semana epidemiológica 43 (19-25 de octubre).

En los Estados Unidos (42) se registraron 2205 casos de fiebre del Nilo Occidental en humanos durante el año 2014. De ellos, 1347 (61,1%) pre-



Figura 13. Distribución de los casos de Fiebre del Nilo Occidental según áreas, Europa y cuenca del Mediterráneo. Temporada 2014; última actualización: 20 de noviembre de 2014. Fuente: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west\\_nile\\_fever/west-nile-fever-maps/pages/index.a](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/west-nile-fever-maps/pages/index.a)

sentaron enfermedad neuroinvasiva y la enfermedad provocó la muerte a 97 personas. Se detectó infección en 344 donantes de sangre que eran asintomáticos en el momento de la donación. Los principales estados afectados fueron California (801 casos), Texas (379), Louisiana (125), Nebraska (142), Colorado (118) y Arizona (107). En la Figura 14 se observa la distribución de los casos de enfermedad neuroinvasiva por Estados.

La Agencia de Salud Pública de Canadá (43) registró 21 casos de fiebre del Nilo Occidental durante los meses de abril a octubre de 2014, aunque reconoce que la incidencia real es mucho mayor. Nueve de los afectados presentaron un cuadro neuroinvasivo. Las provincias de Ontario, Quebec y Manitoba presentaron 10, 6 y 5 casos, respectivamente.

El 9 de diciembre de 2014 se declaró en Brasil, en el Estado de Piauí, el primer caso de infección por el virus del Nilo Occidental en ese país (44). Un trabajador rural presentó encefalitis durante el mes de agosto y la infección por virus del Nilo Occidental fue confirmada el 28 de noviembre mediante

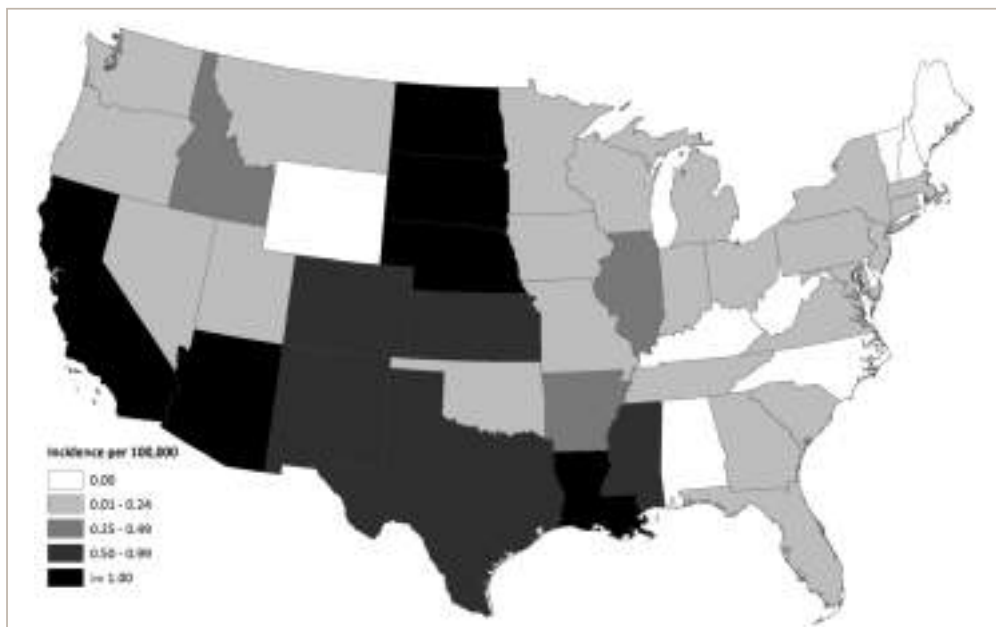


Figura 14. Distribución por Estados de los casos de enfermedad neuroinvasiva por virus del Nilo Occidental reportados a ArboNET. Estados Unidos, 2014. Fuente: <http://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/finalmapsdata/index.html>

dos pruebas serológicas: la inhibición de la hemaglutinación y MAC-ELISA (*IgM antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay*). Se realizaron pruebas de laboratorio a otras cuatro personas que también presentaron síntomas y a 18 asintomáticas, y el resultado fue negativo en todas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Revisión del Reglamento Sanitario Internacional. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA58/A58\\_4-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA58/A58_4-sp.pdf)
2. Reglamento Sanitario Internacional. BOE, 12 de marzo de 2008; nº 2: 14657-88. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2008/03/12/pdfs/A14657-14688.pdf>
3. OMS. Historia de la OMS. Disponible en: <http://www.who.int/about/history/es/>
4. OMS. Alerta y respuesta mundiales (GAR). Disponible en: <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/es/>
5. OMS. Worldwide distribution of GOARN partner institutions and networks. Disponible en: <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/GOARNMapenglish.pdf>
6. Epidemic alert and verification: summary report 2006. WER Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:111-114.
7. World Health Organization. Regional office for Africa. Outbreak Bulletin. Vol. 4; Issue 6: 13 February 2015. Disponible en: <http://www.afro.who.int/en/clusters-a-program>

- mes/dpc/epidemic-a-pandemic-alert-and-response/outbreak-news/4376-outbreak-bulletin-vol-4-issue-4-31-october-2014.html
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Alerta Sanitaria Internacional números 160 y 180; 2014.
  9. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica. Cólera. 2 de diciembre de 2014. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=28394&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=28394&lang=es)
  10. Ministère de la Santé Publique et de la Population (MSPP), Haïti. Rapport de cas, 21 novembre 2014. Disponible en: [http://mspp.gouv.ht/site/downloads/Rapport%20Web\\_21.11\\_Avec\\_Courbes\\_Departementales.pdf](http://mspp.gouv.ht/site/downloads/Rapport%20Web_21.11_Avec_Courbes_Departementales.pdf)
  11. STOP Cholera. Disponible en: <https://www.stopcholera.org/blog/understanding-cholera-nepal>
  12. Promed-mail. Disponible en: <http://www.healthmap.org/promed/>
  13. OMS. Erradicación de la poliomielitis. Datos y cifras. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/polio/facts/es/index5.html>
  14. CDC. Carta de Tom Frieden, director del CDC. Enero de 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/polio/board/pdf/2015/012015-letter.pdf>
  15. OMS. Países de la Región de Asia Sudoriental de la OMS. Disponible en: <http://www.who.int/about/regions/searo/es>
  16. OMS. Región Sureste de Asia de la OMS (SEARO) libre de polio. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9411%3A2014-who-south-east-asia-region-searo-certified-polio-free&catid=1875%3Apolio-highlights-text&Itemid=2244&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9411%3A2014-who-south-east-asia-region-searo-certified-polio-free&catid=1875%3Apolio-highlights-text&Itemid=2244&lang=es)
  17. Casos de poliomielitis por virus salvaje y vacunal notificados durante el año 2014 en el mundo. Disponible en: (<http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx>
  18. Polio cases worldwide. Data and monitoring. Polio Global Eradication Initiative. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Poliocasesworldwide.aspx>
  19. ECDC. Number of measles cases by month and notifications (cases per million), January-December 2014, EU and EEA countries. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/epidemiological\\_data/Pages/Number-of-measles-cases,-2014.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/epidemiological_data/Pages/Number-of-measles-cases,-2014.aspx)
  20. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region N°1/2015. Disponible en: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/278443/EpiBrief-No-1-2015-en.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/278443/EpiBrief-No-1-2015-en.pdf)
  21. California Department of Public Health, Measles Report 2014. Disponible en: <https://www.cdph.ca.gov/HEALTHINFO/DISCOND/Pages/Measles.aspx>
  22. CDC. Measles Outbreak – California, Dec 2014–Feb 2015. Disponible en: [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6406a5.htm?s\\_cid=mm6406a5\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6406a5.htm?s_cid=mm6406a5_w)
  23. CDC. Measles cases and outbreaks in the US. Disponible en: <http://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>
  24. WHO. Measles-rubella Bulletin December 2014. Disponible en: <http://www.wpro.who.int/immunization/documents/mrbulletinvol9issue1.pdf?ua=1>
  25. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Gautret P, Gray GC, Hui DS, Al-Rabeeh AA, et al. Surveillance for emerging respiratory viruses. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:992-1000.



26. Hui DS, Zumla A. Emerging respiratory tract viral infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;1.
27. WHO. Influenza at the human-animal interface: summary and assessment as of 4 June 2013. *Mon Risk Assess Summ Influenza Human-Animal Interface.* 2013;(December 2014):1-5. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_04Jun13.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_04Jun13.pdf)
28. Summary of human infection with HPAIV (H5N1) reported to WHO. *WER Wkly Epidemiol Rec.* 2010;(3):1427-34.
29. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. *WER Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:109-20.
30. Gautret P, Gray GC, Charrel RN, Odezulu NG, Al-Tawfiq JA, Zumla A, et al. Emerging respiratory tract infections – environmental risk factors and transmission. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1113-22.
31. Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med.* 2014;370:520-32.
32. Rha B, Rudd J, Feikin D, Watson J, Curns AT, Swerdlow DL. Update on the epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities – January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:61-2.
33. Group TWM-CR. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLOS Curr Outbreaks.* 2013;(1).
34. McIntosh K. Middle East respiratory syndrome coronavirus. *UpToDate.* Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus?source=search\\_result&search=mers+cov&selectedTitle=1~11](http://www.uptodate.com/contents/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus?source=search_result&search=mers+cov&selectedTitle=1~11)
35. Feng L, Wu JT, Liu X, Yang P, Tsang TK, Jiang H, et al. Clinical severity of human infections with avian influenza A (H7N9) virus, China, 2013/14. *Euro Surveill.* 2014;19(49).
36. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. *WER Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:109-20.
37. CDC. Distribución geográfica del virus Chikungunya. Disponible en: <http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>
38. CDC. Brote del Chikungunya en el Caribe, América Central y del Sur. Disponible en: <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p1106-chikungunya-outbreak.html>
39. PAHO. Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2015 (por semanas). Casos acumulados. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&Itemid=&gid=28758&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=28758&lang=es)
40. ECDC. Rapid risk assessment. Chikungunya case in Spain without travel history to endemic areas. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&Itemid=&gid=28758&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=28758&lang=es)
41. European Center for Disease Prevention and Control. West Nile fever. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west\\_nile\\_fever/West-Nile-fever-maps/Pages/historical-data.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fever-maps/Pages/historical-data.aspx)

42. CDC. West Nile virus. Statistics&Maps. Disponible en: <http://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/finalmapsdata/index.html>
43. Public Health Agency of Canada. Surveillance of West Nile virus. Disponible en: <http://healthycanadians.gc.ca/diseases-conditions-maladies-affections/disease-maladie/west-nile-nil-occidental/surveillance-eng.php>
44. OMS. Alerta y Respuestas Mundiales (GAR). Virus del Nilo Occidental - Brasil. 15 de diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/15-december-2014-wnv/es/>



# La tuberculosis en el mundo: situación actual y nuevas estrategias

## INTRODUCCIÓN

En un primer momento, seguramente nos parecerá sorprendente que la estrategia *End tuberculosis* (1) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), lanzada en este año 2015, tenga por objetivos para el año 2025 reducir la incidencia de la tuberculosis en un 50% (que «solamente» haya 4,5 millones de casos, equivalente a una incidencia de 55/100.000) y la mortalidad en un 75% (que «solamente» haya 350.000 muertes). No obstante, si tenemos en cuenta que en la actualidad se registran anualmente alrededor de 9 millones de casos nuevos y 1,5 millones de muertes, y que las medidas de control se basan en programas que persiguen alcanzar un buen cumplimiento de los largos tratamientos de la tuberculosis, en el diagnóstico precoz y en el estudio de contactos, y que no disponemos ni dispondremos de una vacuna eficaz a corto plazo, los objetivos de la OMS se hacen más comprensibles.

En este capítulo se revisan los factores que explican la situación epidemiológica actual de la tuberculosis, pasando por su epidemiología a lo largo de la historia, así como las estrategias para su control, tanto las clásicas como las innovadoras.

## FACTORES QUE EXPLICAN LA SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS

### Escasa inversión

La escasa inversión en vacunas y en tratamientos para la tuberculosis se traduce en:

- No disponibilidad de vacunas eficaces: la histórica BCG se introdujo en los años 1920, pero desafortunadamente su eficacia se ha ido viendo que es limitada, del 50% en un metaanálisis publicado en 1994 (2), y que la protección es más baja a partir de los 10-15 años de la vacunación (3). Si tenemos en cuenta que de esta vacuna se han aplicado a escala mundial entre 1921 y 1994 unos 3 billones de dosis, que en muchos países con alta incidencia de tuberculosis es una vacuna sistemática con elevada cobertura y que la incidencia en estos países sigue siendo muy alta, se deduce también su baja efectividad.
- Larga duración de los tratamientos antituberculosos: la pauta estándar del tratamiento de los casos iniciales no complicados se sigue basando en las que ya se utilizaban en la década de 1970, con una fase intensiva de 2 meses con cuatro fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) seguida de 4 meses con dos fármacos (rifampicina e isoniazida). Una ventaja es que se dispone de presentaciones con dosis fijas (en el mismo comprimido están los cuatro fármacos de la fase intensiva o los dos de la fase de continuación), lo que permite reducir considerablemente el número de pastillas, aunque en algunos países se siguen dando los fármacos por separado y ello implica tomar 15-20 pastillas por día, hecho que dificulta la adherencia (4).

### Complejidad de los programas de control

Exigen disponer de un infraestructura humana y material importantes (4), que favorezcan:

- La detección precoz y el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.
- El tratamiento con pautas adecuadas y alcanzando un cumplimiento del 95% o superior.

- Buena vigilancia de la enfermedad y de la infección latente.
- Estudio sistemático de los contactos de los enfermos.

Los programas poblacionales de control de la tuberculosis sólo consiguen buenos resultados si disponen de una infraestructura adecuada y alcanzan una buena coordinación entre los muchos actores involucrados en el seguimiento y el control de estos enfermos.

### Factores que afectan la epidemiología de la tuberculosis

Son muchos, y en los últimos años se han ido identificando nuevos y viejos factores que afectan negativamente la epidemiología de la tuberculosis, entre ellos la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la adicción a drogas intravenosas, la pobreza creciente, la inmigración, las guerras, la diabetes, el alcoholismo, el tabaquismo, los tratamientos biológicos, etc. Por el contrario, las mejoras socioeconómicas y sanitarias, así como la calidad de los programas de control, ayudan a controlar esta vieja enfermedad (5).

## SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS A LO LARGO LA HISTORIA

La peste blanca, la vieja tisis, era una importante causa de muerte en los adultos en las capitales europeas. En 1887 ocasionó el 12,3% de todas las muertes en Prusia y el 41,3% de todas las muertes de adultos de 25-40 años de edad (6). La evolución de la mortalidad en Hamburgo ha sido espectacular, pasando de más de 750 muertes por 100.000 en 1820-1830 a 200 por 100.000 en 1900 (7).

En España, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística, ocasionó más de 2 millones de muertes entre 1900 y 1950, y en Barcelona, donde se pudieron estudiar las tasas de mortalidad, a principios del siglo xx se registraban 300 muertes por cada 100.000 habitantes, que disminuyeron a 100 por 100.000 justo antes de la Guerra Civil, para aumentar durante esta y después disminuir drásticamente con la introducción de los modernos fármacos antituberculosos (Fig. 1).

En el mundo, entre 1990 y 1999 se estimó que se producirían 90 millones de nuevos casos y 30 millones de muertes si no se mejoraban ostensiblemente las medidas de control, como así sucedió (8).

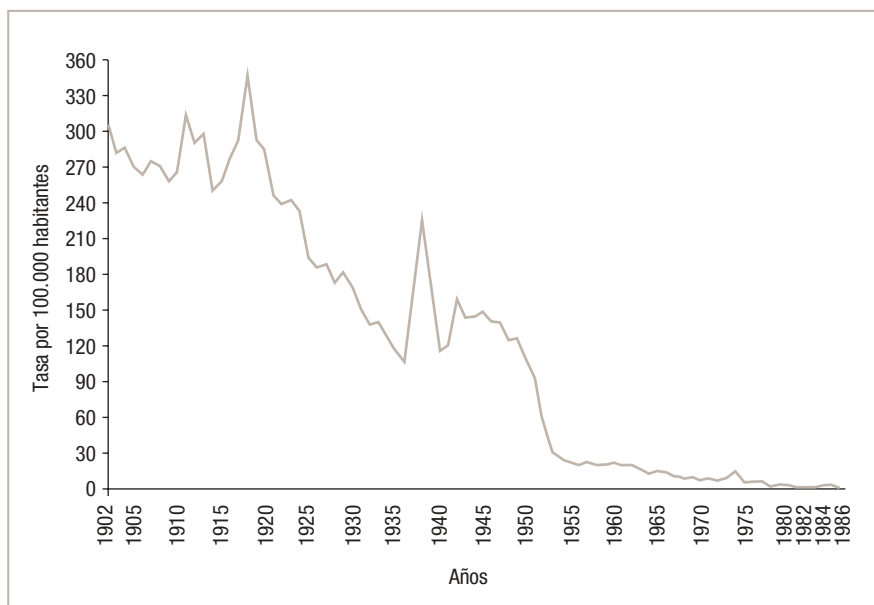


Figura 1. Evolución de la mortalidad por tuberculosis en Barcelona, 1902-1986.

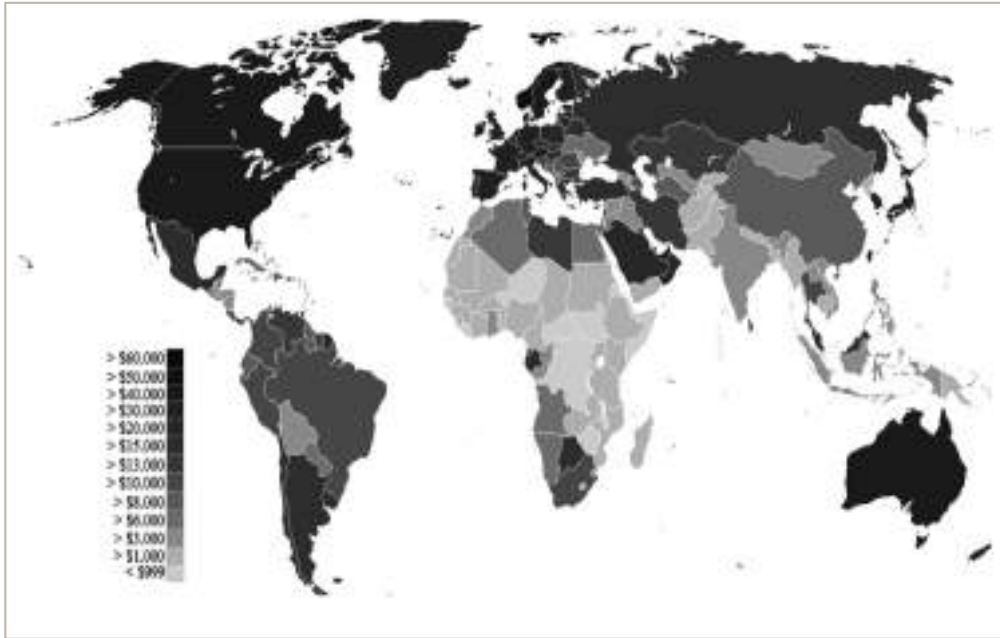
En el año 2011 se calcularon 8,7 millones de nuevos casos de tuberculosis (el 13% coinfectados con el VIH), y 1,4 millones de personas murieron de tuberculosis, incluyendo casi un millón de muertes entre VIH negativos y 430.000 entre los VIH positivos (9).

## SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL

La tuberculosis aún ocasiona, pues, cerca de 9 millones de nuevos casos anuales y continúa siendo la segunda causa de muerte por un agente infeccioso. Los países más afectados son en general los más pobres y los que más infecciones por el VIH tienen; algunos, como Sudáfrica, superan la incidencia anual de 1000 casos por 100.000 habitantes (10). Cabe señalar que la incidencia de tuberculosis por países se superpone perfectamente al mapa mundial del producto interior bruto (Fig. 2) (11).

Es de destacar que gracias a las intervenciones realizadas a escala mundial se estima que se han salvado 37 millones de vidas entre 2000 y 2013, ya que la mortalidad se redujo en un 47% desde 1990, pero se reconoce un progreso muy lento en la respuesta a la tuberculosis multirresistente (12).

La evolución de la tuberculosis en España, en las comunidades autónomas de Galicia, Madrid y Cataluña, y en las ciudades de Barcelona y



**Figura 2.** Producto interior bruto por países en 2013, que se corresponde muy bien con la incidencia de tuberculosis (11).

Madrid (2000–2013), muestra una evolución favorable (13), aunque el patrón de subnotificación varía entre las diferentes comunidades autónomas.

La incidencia de tuberculosis en las grandes ciudades europeas muestra que es en las ciudades donde se concentran los casos, con unas incidencias en las grandes urbes muy superiores a las de todo el país. Es llamativa la incidencia detectada en Londres (40/100.000), que hizo que esta ciudad fuera conocida como la «capital europea de la tuberculosis» (14).

## ESTRATEGIAS CONTRA LA TUBERCULOSIS

Las estrategias contra la tuberculosis pueden dividirse en clásicas e innovadoras.

### Estrategias clásicas

El mal llamado *Plan nacional de erradicación de la tuberculosis*, que funcionó entre 1965 y 1973 (15), tenía por objetivos alcanzar una tasa de mortalidad  $<5/100.000$ , una tasa de bacilíferos  $<20/100.000$  y una tasa de prevalencia de PPD+ a los 14 años de edad  $<5/100$ . Para ello se reali-



zaron más de 11 millones de pruebas tuberculínicas, más de 11 millones de administraciones de BCG a recién nacidos y más de 9 millones de fotoserianaciones; además, se aplicaron más de 800.000 pautas de quimioprofilaxis. Sin embargo, hubo fallos en la quimioprofilaxis, la quimioterapia y el aislamiento de los bacilíferos, por lo que en 1973 lo único que se erradicó fue el propio plan, que por otra parte tuvo un coste de 90.000 millones de pesetas (540 millones de euros) (15).

Los cinco componentes de la estrategia DOTS (*directly observed treatment short-course*) de la OMS (16) son:

- La tuberculosis debe ser una prioridad política.
- Baciloscopia en tosedores crónicos.
- Adecuado suministro de fármacos.
- Tratamiento directamente observado.
- Monitorización y registros: ¿se curan los pacientes?

### Estrategias innovadoras

- Disponer de agentes comunitarios de salud que actúen como mediadores culturales y como traductores, tal como se recogía en el documento de consenso de las tuberculosis importadas elaborado a partir de dos talleres de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (17). El *Programa Tuberculosis de la Ciudad de Barcelona* pudo incorporar a estos profesionales y demostró su efectividad en el estudio de contactos, consiguiendo una cobertura en personas inmigrantes similar a la conseguida en la población autóctona (18).
- El *Modelo Barcelona* contra la tuberculosis se basa en disponer de enfermeras de salud pública que siguen a casos y contactos, agentes comunitarios de salud para poblaciones inmigrantes, cinco unidades clínicas que concentran casos y contactos, tratamientos directamente observados para las subpoblaciones con probabilidad de abandonarlos, y relacionar investigación y control (19). En la página web de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona está disponible un vídeo que explica este modelo (<http://www.uitb.cat>).
- Evaluación de los programas de control de la tuberculosis: conviene realizar sistemáticamente una evaluación anual para detectar situaciones mejorables. Es importante basarse en unos pocos indicadores que sean fácilmente evaluables (20).

## PERSPECTIVAS FUTURAS

El control de la tuberculosis se verá favorecido en función de los progresos que se experimenten en los próximos años. En diagnóstico precoz es necesario el uso sistemático de pruebas como GeneXpert®, IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*), pruebas de tuberculina mejoradas, etc.

En cuanto a los tratamientos, es necesario que sean más cortos, tanto los de la tuberculosis activa como los de la infección latente.

Podría ser determinante la introducción de una vacuna eficaz, que simplificaría enormemente los programas de control.

En vigilancia, sería positivo que la infección tuberculosa en los niños también fuera de declaración obligatoria, con la finalidad de realizar un buen estudio de controles que pudiera identificar el caso índice. Las notificaciones *online* están reforzando la vigilancia de esta enfermedad. El estudio de controles debería ser sistemático en casi cualquier caso de tuberculosis, así como los cribados en grupos de riesgo.

En microbiología, el antibiograma debería ser la norma y habría que favorecer la epidemiología molecular directa de esputo.

Finalmente, la OMS sueña en que su informe para dentro de unos pocos años recoja datos como los siguientes:

- Detección del 97,9% de los casos estimados.
- Tratamiento del 98,8% de los enfermos detectados.
- Alta por curación del 95,3% de los tratados.
- La incidencia y la mortalidad global son las más bajas: la eliminación se ve cercana y la erradicación empieza a verse factible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. End tuberculosis strategy. Geneve, 2015. Disponible en: [www.who.int/tb/post2015\\_strategy/en/](http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/)
2. Colditz GA, Brewer TF, Bertkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271:698-702.
3. Abubakar I, Primpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2013;37:1-372.
4. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas, Comunidades Autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:139-44.

5. Millet JP, Moreno A, Fina L, del Baño L, Orcau A, de Olalla PG, et al. Factors that influence current tuberculosis epidemiology. *Eur Spine J*. 2013;22(Suppl 4):539-48.
6. Kaufmann S. Robert Koch's highs and lows in a search for a remedy for tuberculosis. *Nature Medicine Special Web Focus: Tuberculosis*, 2000. Disponible en: [https://www.google.es/search?q=hamburg,+mortality,+tuberculosis,+kaufmann,+2000&espv=2&biw=1242&bih=585&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0CAYQ\\_AUoAWoVChMI7KjUreOWyAIVSX0aCh0ZgwzW#imgrc=J5FB4v4ddkXtmM%3A](https://www.google.es/search?q=hamburg,+mortality,+tuberculosis,+kaufmann,+2000&espv=2&biw=1242&bih=585&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0CAYQ_AUoAWoVChMI7KjUreOWyAIVSX0aCh0ZgwzW#imgrc=J5FB4v4ddkXtmM%3A)
7. Gottstein A. *Allgemeine Epidemiologie der Tuberkulose*. Berlin: Springer; 1931.
8. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*. 1995;273:220-6.
9. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: WHO report 2011*. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf)
10. TBfacts.org. *TB in South Africa | National & provincial statistics*. Disponible en: <http://www.tbfacts.org/tb-statistics-south-africa/#sthash.h381NUQa.dpuf>
11. Index Mundi. *Producto interno bruto en el mundo*. Disponible en: <http://www.indexmundi.com/map/?v=65&l=es>
12. World Health Organization. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 Global Report on Surveillance and Response*. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191_eng.pdf?ua=1&ua=1)
13. Servicio Madrileño de Salud. *Registro regional de casos de tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Informe del año 2013*. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DInforme\\_Regional\\_TB\\_2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352865566985&ssbinary=true](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DInforme_Regional_TB_2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352865566985&ssbinary=true)
14. Adams S. London, 'the TB capital of Europe'. *The Telegraph*, 17 Diciembre, 2010. Disponible en: <http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/8206887/London-the-TB-capital-of-Europe.html>
15. Zurita C. El plan Nacional de erradicación de la tuberculosis. *Boletín Informativo, Consejo General del Colegio de Médicos; Madrid*, julio 1974.
16. Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Directly observed short-course therapy*. *Lancet*. 1998;352:188.
17. Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. *Prevención y control de las tuberculosis importadas*. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:549-57.
18. Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health*. 2012;12:158.
19. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Medicine*. 2011;9:127-30.
20. Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:432-40.

# The pertussis immunisation in pregnancy programme in England

## INTRODUCTION

The primary aim of the pertussis immunisation programme is to prevent illness and deaths in babies. Despite the programme success pertussis remains the least well controlled of all diseases that we routinely vaccinate against in England with the greatest burden of disease in young infants in whom there were approximately 300 hospitalisations on average and between 1 and 7 deaths each year between 1998 and 2009. This compares, however, to around 100,000 cases annually prior to the introduction of a national vaccination programme in 1957. As in most other countries, there have been continued 3–4 yearly cyclical increases in pertussis which the vaccine programme has not impacted on despite sustained high uptake, exceeding 92%, over more than 20 years. England has had an accelerated infant vaccination schedule since 1990 with immunisation at 2, 3 and 4 months of age. Whole cell pertussis vaccine was used in the infant schedule until 2004 when it was replaced with combined DTaP-IPV-Hib vaccine. A booster dose of aP vaccine was introduced in 2001 and it is given as dTaP-IPV vaccine 3 years after completion of the primary course, at around 3 years 4 months of age.

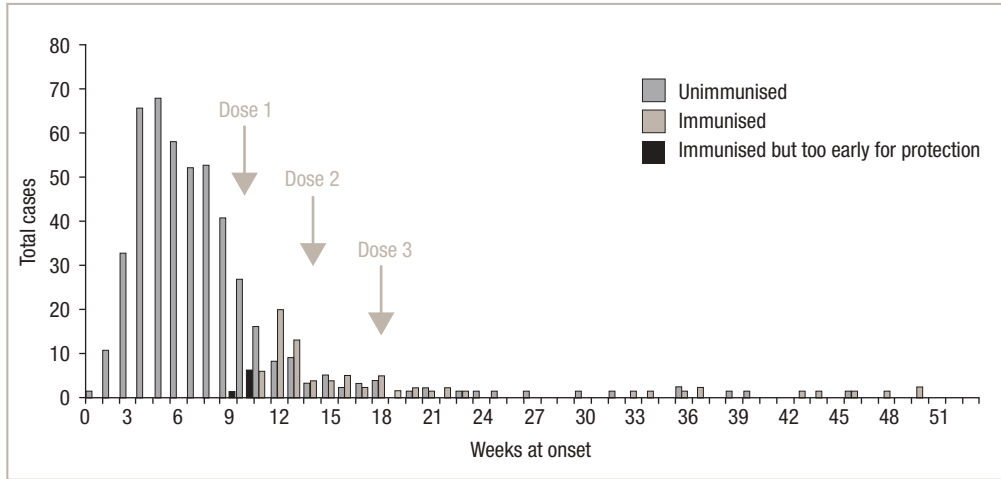
## THE PERTUSSIS OUTBREAK

Unusually, a number of pertussis outbreaks in school and hospital settings were reported to Public Health England (PHE) Immunisation Department

from early 2011. An overall increase in laboratory confirmed cases relative to earlier years was not, however, apparent until October 2011 when a disproportionate increase in adults aged 40-50 years and in teenagers aged 15-19 years was observed. This increase continued into 2012 and extended to all age groups including young infants who are most at risk of serious disease particularly before they can be protected by vaccination. In April 2012 a pertussis outbreak was declared in order to co-ordinate a national response to the situation (1).

By August 2012, however, the increase was continuing and there had been 11 deaths in babies with confirmed pertussis. A special meeting of the national expert committee, the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) was convened and the available evidence to support pertussis vaccination in pregnancy was considered with all other options (including cocooning, earlier scheduling, adolescent immunisation) having been discussed at the routine JCVI meeting in June. Data on the age in weeks at onset of pertussis in babies showed that approximately 70% of infant cases between January 2011 and August 2012 arose before the baby was old enough to be protected by even the first dose of vaccine (Fig. 1) and effectiveness of the first dose had been estimated at 62% (95%CI: 53 to 69%) (2) In addition, all of the deaths to that point in 2012 had arisen in babies under 9 weeks of age; before they could be offered any protection by vaccination. Review of all the available evidence at that time led to the JCVI endorsement of a Department of Health temporary programme to offer pertussis vaccination to all pregnant women from 1 October 2012 as an outbreak response measure (3).

At that time, evidence was available that transplacental transfer of maternal antibodies against pertussis occurred (4,5), but it was not yet proven that these protected the infants against disease through direct passive protection. Immunisation in pregnancy also had the benefit of protecting the mother against pertussis, thereby reducing the likelihood that she would infect her baby (indirect protection) and a number of studies have shown mothers to be a primary source of infection in young infants (6,7). Vaccine was to be offered at 28-32 weeks gestation ideally in order to generate a high antibody response in the mother before maximal transplacental antibody transfer from around 34 weeks in order to protect the baby from birth until they could be directly protected by vaccination from 2 months of age. Maternal vaccination could be offered up to delivery, with vaccine administered after 38 weeks expected to only provide indirect



**Figure 1.** Onset age of laboratory confirmed pertussis cases in infants in England and Wales.

protection. Evidence at that time had shown rapid waning of maternal antibodies following immunisation (8) and therefore pertussis vaccination in every pregnancy was advised. Repevax<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur MSD) was the vaccine available for the programme at that time: a combined dTaP-IPV vaccine with 5 acellular pertussis components. This was replaced by Boostrix-IPV<sup>®</sup> (GSK) from July 2014. The programme has been delivered almost exclusively in General Practice with immunisation by midwives in a small number of locations.

## VACCINE IN PREGNANCY PROGRAMME SURVEILLANCE

Good surveillance measures were seen as key to evaluating the acceptance, effectiveness and safety of the programme. Disease surveillance continued with national reconciliation of all laboratory reported cases, national hospital admissions data based on electronic records of every hospital episode resulting in admission with each patient admission coded at discharge (Hospital episode statistics [HES]) and deaths reported from any source (follow up of laboratory report, HES), but primarily identification as an underlying cause of death on the death certificate. Monthly collections of vaccine uptake data were initiated; this was initially through manual reporting of numerators and denominators by General Practices and then through monthly automated electronic downloads from General Practice

Information Systems. Existing enhanced surveillance of all laboratory confirmed cases of pertussis was extended so that all infants with confirmed disease that fell into the cohort whose mothers should have been offered pertussis vaccination in pregnancy were followed up by telephone to obtain additional information on the mother (date of birth, ethnicity, gestational age at delivery) and her vaccination history in pregnancy. In addition, an attitudinal survey of pregnant women and mothers of children under 2 years of age was undertaken to look at how the relatively new practice of immunising in pregnancy was perceived by the women targeted for these programmes. This was run in collaboration with a parenting organisation (9).

## THE IMPACT OF PERTUSSIS VACCINATION IN PREGNANCY

Uptake of the vaccination in pregnancy programme has been very encouraging and has persisted at between 50 to 60% in England from October 2012 with the highest recorded coverage to date, at 62.3%, in December 2014 (10). This level of uptake achieved through the programme was, in fact, in line with views of pregnant women and mothers of children under 2 years of age obtained through a UK survey. The majority of women who participated in this survey indicated that they definitely (64%) or probably (29%) would accept the offer of pertussis vaccine in their current or a future pregnancy (9). Only 1% of respondents said they would definitely not accept the offer of pertussis vaccination in pregnancy, thus showing high levels of support for the programme.

Continued and ongoing surveillance of laboratory confirmed pertussis showed that disease levels fell in all age groups after 2012, as would have been expected with the cyclical pattern of the disease. However, the number of cases remained elevated when compared to pre-2012 peaks of disease in all age groups other than infants under one year of age (Fig. 2). This was consistent with a direct programmatic effect on the infant groups. Information collected on the vaccination status of mothers of babies born from October 2012 who had confirmed pertussis in their first year of life allowed us to calculate vaccine effectiveness using the screening method and an additional case control study was undertaken where each baby with confirmed pertussis was matched with the next two babies born registered in the same practice and pertussis vaccina-

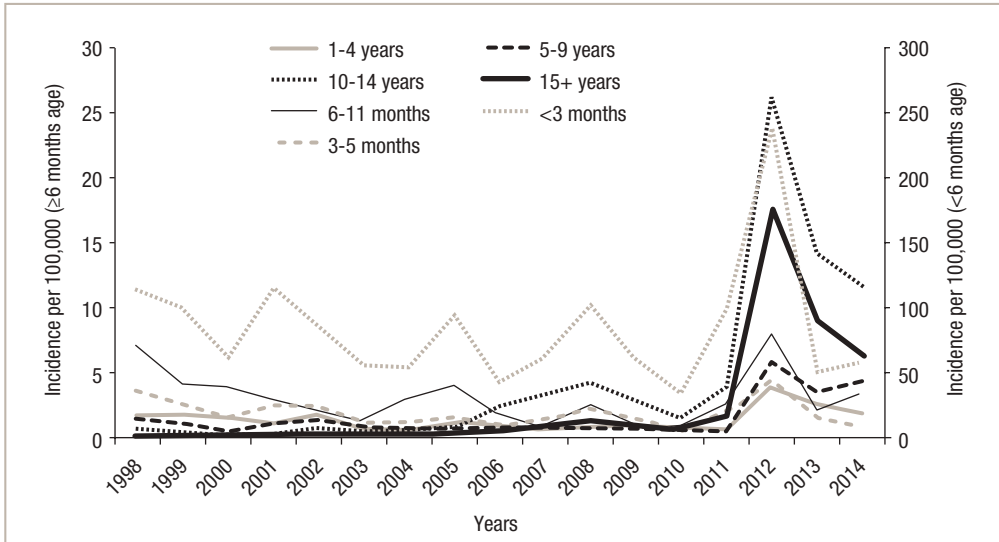


Figure 2. Annual pertussis incidence in England.

tion in pregnancy history was obtained for the mothers (11,12). These methods both gave high calculated vaccine effectiveness which exceeded 90%, thus demonstrating for the first time that protection against disease in babies from birth could be conferred by pertussis vaccination in pregnancy. More recent estimates using the screening method have been undertaken by PHE and show high vaccine effectiveness consistent with earlier findings. In addition, recent analysis of confirmed cases of pertussis in infants who had received at least their first dose of vaccine (those with onset/sample aged  $>62$  days and aged  $\leq 365$  days at sample/onset date) found evidence of a continued additional protective effect from maternal vaccination in babies who had received their first dose of vaccine. This may be due to an indirect protective effect and is important because of concerns about maternal antibody blunting the infant response to their own immunisations against pertussis. Protection through maternal vaccination has diminished by the time the baby has received at least two doses of vaccine but there is no indication of blunting to date despite laboratory evidence of a diminished antibody response in infants whose mothers received pertussis vaccination in pregnancy.

A total of 14 deaths occurred in babies with confirmed pertussis disease in 2012. These babies were all under 3 months of age and none had received any dose of their primary infant course of pertussis vaccination



prior to disease onset. There were 11 infant deaths in babies with confirmed pertussis who were born after the pertussis vaccination in pregnancy programme was introduced between October 2012 and February 2015. All but one of these babies were born to women who had not been vaccinated during their pregnancy. These data are also consistent with direct passive protection against serious disease in babies whose mothers were vaccinated in pregnancy.

Safety is of key importance to this programme and a large study has been undertaken by the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) using the Clinical Practice Research Datalink. In this study Donegan et al. identified nearly 18,000 vaccinated pregnant women who they followed to at least 28 days after vaccination and compared the outcomes in these women with background rates (13). For over 6000 women, they had adequate follow up and recorded pregnancy outcome. These pregnancy outcomes were compared to background rates and matched to a historical cohort of non-vaccinated women. The primary outcome of interest was stillbirth/intrauterine death and the authors found no evidence of an increased risk in vaccinated compared to unvaccinated women (incidence rate: 0.85; 95%CI: 0.45-1.61). Overall, there was no evidence of a short term increased risk, within 14 days of vaccination, or a longer term risk across the whole pregnancy of any of the events of interest.

## SUMMARY

In summary, acceptance of the pertussis vaccination programme in the UK has been good and relatively stable over a prolonged period of time. Attitudinal data suggest that approximately 93% women would, in theory, accept pertussis vaccination during their pregnancy and only around 1% would definitely not be immunised. Pertussis cases in infants under 3 months have been held at low levels since the introduction of the programme whilst pertussis activity remains relatively high in older age groups and this is consistent with a programme effect on infants. In line with this, vaccine in pregnancy effectiveness has been calculated to exceed 90% by two different methodologies providing the first evidence of protection against disease in infants. Programme evaluation is ongoing regarding blunting, but there are currently no concerns in fully vaccinated infants. Evaluation of safety following the introduction of maternal vaccination programmes in the UK found no evidence of a short term increased

risk, within 14 days of vaccination, or a longer term risk across the whole pregnancy of any of the events of interest.

The ability to safely and effectively vaccinate against pertussis in pregnancy offers important protection to vulnerable young babies from birth against this potentially fatal infectious disease.

## REFERENCES

1. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Arch Dis Child*. 2013;98:552-55.
2. Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry NK, George RC, Harrison TG, et al. Accelerating control of pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:38-47.
3. Davies SC. Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women. Sept 28, 2012. Available at: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/212947/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/212947/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf)
4. Healy CM, Muñoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis*. 2004;190:335-40.
5. Leuridan E, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a pre-pregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:608-10.
6. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003;88:802-6.
7. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1339-45.
8. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013;56:539-44.
9. Campbell H, Van Hoek AJ, Bedford H, Craig L, Yeowell AL, Green D, et al. Attitudes to immunisation in pregnancy among women in the UK targeted by such programmes. *British Journal of Midwifery*. 2015; accepted for publication.
10. Public Health England. Pertussis Vaccination Programme for Pregnant Women: vaccine coverage estimates in England, September to December 2014. Health Protection Report. 2015;8:17. (Accessed 8 May 2015.) Available at: [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/408500/hpr0715\\_prtsss-vc.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/408500/hpr0715_prtsss-vc.pdf)
11. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384:1521-8.
12. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2014;60:333-7.
13. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in the UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.



---

# Vacunación antineumocócica

---



# Impacto de los programas de vacunación sistemática con las vacunas conjugadas 10-valente y 13-valente en la edad pediátrica en el mundo

## ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

*Streptococcus pneumoniae* es una de las causas más frecuentes y graves de enfermedad invasiva en las edades extremas de la vida. Las infecciones neumocócicas tienen una morbilidad y una mortalidad elevadas, y son motivo de hospitalizaciones en todo el mundo, tanto en los países desarrollados como en aquellos en desarrollo. Las mayores incidencia y gravedad de las infecciones neumocócicas ocurren en los menores de 2 años y en los mayores de 65 años. Con independencia de la edad, son de alto riesgo para las enfermedades neumocócicas los pacientes con enfermedades crónicas cardíacas y respiratorias o con algún tipo de inmunodeficiencia, como los afectos de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (incluyendo el sida), con asplenia anatómica o funcional, los portadores de implantes cocleares, los que padecen enfermedad de células falciformes y aquellos a quienes se han realizado derivaciones ventriculoperitoneales.

El neumococo es la bacteria que produce con mayor frecuencia bacteriemia oculta, neumonía, otitis media aguda (OMA), sinusitis y mastoiditis. En nuestro medio es el segundo patógeno, en orden de frecuencia, causante de meningitis, y esta es la meningitis bacteriana que presenta una mayor letalidad, complicaciones y secuelas.

## AGENTE ETIOLÓGICO

*S. pneumoniae* es un coco grampositivo cuya capacidad patógena radica en su cápsula. Se han identificado más de 90 serotipos basándose en la antigenicidad de los polisacáridos capsulares. La distribución de serotipos depende de factores como la edad de los pacientes, pero también se han identificado factores geográficos y temporales. El único reservorio conocido es el hombre. La faringe de un porcentaje de lactantes y niños menores de 5 años, que se sitúa en nuestro país entre el 30% y el 35%, se encuentra colonizada por neumococos, la mayoría de manera asintomática. Los portadores transmiten estos neumococos a otros niños y adultos convivientes, que quedarán colonizados o sufrirán la enfermedad neumocócica en cualquiera de sus formas. La tasa de portadores adultos está directamente relacionada con la convivencia con niños, en especial con menores de 5 años. Todas las infecciones neumocócicas están precedidas por una colonización de la nasofaringe asintomática. La duración de la colonización depende de factores como la invasividad propia de cada serotipo, la presión antibiótica y la vacunación antineumocócica. La edad más frecuente de colonización es entre el mes y los 5 años de vida, que se corresponde con la de mayor incidencia de la enfermedad neumocócica. Diversos factores modifican la prevalencia de colonización, como el tamaño de la familia, el nivel de ingresos económicos, el tabaquismo y la asistencia a guarderías o escuelas. La colonización es más frecuente en presencia de infecciones virales concomitantes y tras la administración reciente de un tratamiento antibiótico.

## MANIFESTACIONES Y FORMAS CLÍNICAS

Tradicionalmente las formas clínicas de la enfermedad neumocócica se clasifican en invasiva y no invasiva.

### **Enfermedad neumocócica invasiva**

Se considera enfermedad neumocócica invasiva (ENI) cuando el neumococo se encuentra en cualquier líquido estéril del organismo. Las formas clínicas de ENI son bacteriemia oculta, meningitis, neumonía bacteriémica, sepsis y otras formas menos frecuentes, como artritis séptica, celulitis, peritonitis, salpingitis y endocarditis. La bacteriemia oculta es la forma más frecuente de ENI (10-40%) y se resuelve de manera espontánea en la mayoría de las

ocasiones (80-90%), pero si el neumococo se disemina evoluciona a otras formas de ENI, normalmente más graves.

### **Enfermedad neumocócica no invasiva**

La forma más frecuente es la OMA. Otras formas clínicas son la neumonía adquirida en la comunidad, la otitis media recurrente, la sinusitis, la mastoiditis y la conjuntivitis.

## **RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS**

En la era prevacunal, las resistencias del neumococo al tratamiento antibiótico no dejaron de aumentar en todo el mundo, y España no fue una excepción. La presión antibiótica por el inadecuado uso de los antimicrobianos potenció las resistencias del neumococo. En el periodo 1990-1999, la resistencia antibiótica del neumococo a la penicilina se situó en nuestro país en el 61% (intermedia), y a la eritromicina era del 35%. El lugar donde los neumococos adquieren mayores resistencias antibióticas es la nasofaringe de los niños sanos. Hay una correlación entre los serotipos más frecuentemente aislados en la nasofaringe y aquellos que presentan mayores resistencias antibióticas.

## **VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS**

La inmunización es una medida eficaz y efectiva en la prevención primaria de algunas enfermedades infecciosas. La necesidad de vacunas eficaces, efectivas y seguras frente a la enfermedad neumocócica era y es una prioridad en su prevención en todo el mundo.

La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (VNP23) fue la primera vacuna frente a la enfermedad neumocócica, pero sólo es inmunógena en los niños mayores de 2 años y en los adultos. La conjugación de los polisacáridos presentes en la cápsula neumocócica con diferentes proteínas transportadoras modifica la respuesta inmunitaria de los lactantes y los niños menores de 2 años, e induce una buena respuesta inmunitaria. La conjugación confiere a las vacunas polisacáridas una mejor respuesta inmunitaria a edades más tempranas (>6 semanas), en la que participan tanto los linfocitos B como los linfocitos T. Además, mejora la antigenicidad de la vacuna aumentando la producción de anticuerpos de manera más adecuada y específica, confiere una protección más duradera y presenta



una buena inmunidad de mucosas, de tal modo que confiere inmunidad de grupo e induce memoria inmunitaria.

Las diferentes vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) comercializadas se diferencian por la composición de los serotipos que contienen (7, 10 y 13), por el procedimiento químico de conjugación y por la proteína transportadora utilizada. La proteína CRM 197 es una mutante no tóxica de la toxina diftérica que ha sido utilizada hasta la fecha en la VNC7 y la VNC13, comercializadas por Wyeth y Pfizer, respectivamente. La proteína D se ha usado para conjugar ocho de los diez serotipos vacunales en la VNC10 de GlaxoSmithKline (GSK). Las toxinas diftérica y tetánica también se han utilizado en la conjugación de otros serotipos presentes en la VNC10.

### **Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente**

En febrero de 2000, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos aprobó una vacuna que contenía polisacáridos capsulares de siete serotipos (VNC7) para su utilización en lactantes y niños pequeños. En los ensayos clínicos realizados previamente a su autorización, esta vacuna demostró ser segura y muy eficaz frente a la ENI, moderadamente eficaz frente a la neumonía y algo eficaz en la reducción de los episodios de OMA.

En el año 2000, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos recomendó el uso sistemático de la VNC7 para todos los niños de edades comprendidas entre los 2 y los 23 meses. También la recomendó para los niños de 24 a 59 meses de edad que tuvieran un mayor riesgo de enfermedad neumocócica. En 2007, el ACIP revisó su recomendación para el uso sistemático y amplió la edad hasta los 59 meses. Las coberturas vacunales alcanzadas en los Estados Unidos en 2009 con la VNC7 fueron, en niños de edades entre los 19 y los 35 meses, del 92,6% con tres o más dosis y del 80,4% con cuatro o más dosis.

También en 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que todos los países introdujeran las VNC en sus programas nacionales de vacunación infantil. La seguridad, la eficacia y la efectividad en la práctica de la vacunación con VNC7 y otras VNC se han establecido tanto en los países desarrollados como en aquellos en desarrollo.

La introducción de la VNC7 en el calendario vacunal para población pediátrica ha reducido de manera muy significativa la incidencia de la enfermedad neumocócica en la población vacunada y no vacunada de todas

las edades. La VNC7 no sólo es muy efectiva en los niños vacunados, sino que induce inmunidad de grupo y limita la diseminación de la enfermedad neumocócica en las poblaciones convivientes. Los CDC han publicado que con la introducción de la VNC7 se ha reducido hasta un 90% la incidencia de ENI causada por neumococo en la población infantil y en los primeros años de la vida.

Después de la introducción en el calendario vacunal se observó una reducción significativa de la enfermedad neumocócica de mucosas, como la OMA y la neumonía no bacteriémica, en todo el mundo, tanto en niños como en adultos, especialmente en los de mayor edad. Con la reducción de la enfermedad causada por los serotipos vacunales aumentó la incidencia de infecciones producidas por serotipos no vacunales, en especial por el 19A, el 7F, el 6A y el 6C en diversos estudios, lo que redujo la efectividad global de la VNC7 frente a la enfermedad neumocócica.

### *Estudios de eficacia clínica y efectividad*

La eficacia de la VNC7 ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados realizados con niños menores de 2 años previamente a la comercialización de la vacuna, que permitieron su aprobación por parte de la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y las diversas autoridades sanitarias.

Black et al. publicaron el primer ECA previo a la autorización, que demostraba la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la VNC7. Se trataba de un ECA a doble ciego realizado en el norte de California por el Kaiser Permanente para el que se reclutaron 37.868 lactantes, que recibieron cuatro dosis de VNC7 en pauta vacunal de 3 + 1 a las edades de 2, 4, 6 y 12-15 meses. La eficacia frente a la ENI fue del 97,4% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 82,7-99,9). La eficacia frente a los serotipos incluidos en la vacuna se situó en el 84,6% (IC95%: 32,0-98,4) para el serotipo 19F, el 85,7% (IC95%: -11,2-99,7) para el 6B y el 100% para el resto de los serotipos vacunales. La eficacia frente a la otitis media fue del 8,9% (IC95%: 5,8-11,8), con una reducción del número de visitas por este motivo. También se objetivo una reducción del 20,1% (IC95%: 1,5-35,2) en la colocación de tubos de timpanostomía.

En una revisión sistemática actualizada de la Colaboración Cochrane se incluyeron los resultados de cinco ECA controlados que evaluaban la eficacia de las VNC (incluyendo la 7-valente, la 9-valente y la 11-valente) frente a la ENI y la neumonía. Estos ensayos se realizaron tanto en países

industrializados (población general de los Estados Unidos y nativos americanos) como en países en desarrollo (África del Sur, Gambia y Filipinas), incluyendo un total de 113.044 niños menores de 2 años. Estas VNC han demostrado ser eficaces en la prevención de la ENI y de la neumonía, por confirmación tanto radiológica como clínica. En los niños sanos menores de 2 años, la eficacia global de las vacunas fue del 80% (IC95%: 58-90) frente a la ENI producida por los serotipos vacunales, del 58% (IC95%: 29-75) para la ENI causada por todos los serotipos, del 27% (IC95%: 15-36) para las neumonías con confirmación radiológica, y sólo del 6% (IC95%: 2-9) para la neumonía clínica.

Antes de la introducción de la VNC7, *S. pneumoniae* estaba presente en el 28% al 55% de las timpanocentesis de niños con OMA. En un ECA realizado en Finlandia (Eskola, 2001), en el cual se determinó la etiología bacteriana de la OMA mediante miringotomía, la eficacia de la VNC7 en la prevención de la OMA confirmada por cultivo producida por los serotipos vacunales fue del 57% (IC95%: 44-67), y la reducción neta global de la OMA causada por cualquier neumococo fue del 34% (IC95%: 21-45). En general, la VNC7 redujo entre un 6% y un 7% todos los episodios de OMA. También se observó una reducción de la otitis media recurrente (9%) y de la colocación de drenajes de timpanostomía (20%).

Posteriormente, una publicación de los CDC de 2007, firmada por Hicks et al., confirmó de manera contundente la efectividad de la VNC7 tras su introducción en el calendario pediátrico. En los niños menores de 5 años (población diana objeto de la vacunación) se objetivó una reducción drástica de los casos de ENI producidos por los serotipos vacunales, con una elevación muy ligera de los serotipos no vacunales. Entre la población no vacunada (mayores de 65 años) se observó una reducción muy significativa de los casos de ENI por los serotipos vacunales, con una discreta elevación de los no vacunales. El patrón en el recambio de serotipos era diferente según la edad. En los menores de 5 años, el serotipo no vacunal más prevalente fue el 19A, mientras que en los mayores de 65 años lo fueron además el 22F, el 3 y el 6A.

Los datos de los CDC publicados por Hicks et al. se vieron confirmados en 2010 por los de Pilishvili et al. (1998-2007). En concreto, el serotipo 19A era el más prevalente entre los serotipos no vacunales en los menores de 5 años, pero manteniéndose con una prevalencia moderada o baja. En los mayores de 65 años, el proceso de reemplazo era mucho más importante y el serotipo 19A no era el mayoritario como en los menores de 5 años.

### *Estudios de seguridad*

En una revisión sistemática de 42 estudios previos y posteriores a la comercialización de la VNC7 no se detectaron problemas de seguridad importantes con esta ni con otras VNC. La incidencia de fiebre alta fue menor del 1%, y las reacciones locales y sistémicas fueron leves, a veces más frecuentes después de la segunda o de la tercera dosis que tras la primera. En dos grandes ensayos clínicos se detectó un pequeño aumento de las hospitalizaciones por causa respiratoria después de la vacunación con VNC7 y VNC9, en comparación con los controles. Sin embargo, en un estudio posterior, con 3 años de seguimiento, no se demostró una asociación de la vacunación con un aumento de la hiperrespuesta bronquial.

Según datos del Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), que es un sistema de información pasiva de los efectos adversos que ocurren después de la inmunización, la mayoría de los informes recibidos durante los primeros 2 años tras de la autorización de la VNC7 fueron de efectos menores y similares a los observados en los ensayos clínicos previos a la comercialización en los Estados Unidos. Durante ese periodo de tiempo se administraron aproximadamente 31,5 millones de dosis de VNC7, y el VAERS recibió 4154 notificaciones de cualquier acontecimiento adverso ocurrido dentro de los 3 meses posteriores. En el 74,3% de los informes, el niño había recibido otras vacunas al mismo tiempo que la VNC7. En total se describieron 608 reacciones graves (14,6%), número que está en consonancia con la frecuencia de eventos adversos graves (14,2%) de otras vacunas infantiles.

### *Conclusión*

Con las publicaciones previas a la aprobación de la vacuna y con los estudios poblacionales de los CDC puede confirmarse que la introducción de la VNC7 en el calendario sistemático redujo de manera muy significativa la incidencia global de enfermedad neumocócica, tanto en la población vacunada como en la no vacunada y a todas las edades. Los CDC estimaron que la reducción de la incidencia de ENI en la población infantil fue de hasta el 90% en los vacunados, así como que se produjo una reducción de otitis y neumonía no bacteriémica en los niños y los adultos mayores. La introducción de la VNC7 en el calendario sistemático infantil conllevó una reducción de la patología producida por los serotipos vacunales y un proceso de reemplazo de serotipos no vacunales, especialmente los 19A, 7F, 6A y 6C.

### **Aprobación de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas**

Tras la introducción de la VNC7 en el año 2000, el inicio de la vacunación sistemática a la edad pediátrica, la reducción de la carga global de la enfermedad neumocócica, el proceso de reemplazo de serotipos, la aparición de cepas emergentes y la reducción de las resistencias antibióticas han comportado cambios epidemiológicos muy importantes en la enfermedad neumocócica. La aparición, en los últimos años, de una nueva generación de VNC con mayor cobertura de serotipos, incluyendo los más invasivos y prevalentes, puede aportar alguna solución a los cambios epidemiológicos que se han producido desde la introducción de la VNC7.

### ***Criterios de la Organización Mundial de la Salud***

Los criterios de la OMS para el desarrollo clínico e investigador de nuevas VNC se basan en estudios de inmunogenicidad que toman como referencia la VNC7. Los estudios de eficacia y efectividad vacunal existentes se refieren en su mayoría a la VNC7. La eficacia global para los siete serotipos comunes de la vacuna se ha situado en el 93%. La OMS estableció que el umbral de anticuerpos IgG contra el polisacárido capsular que se correlaciona con protección frente a la ENI se sitúa en un valor superior a 0,35  $\mu\text{g/ml}$  (determinados por enzimoanálisis de absorción [ELISA]). Estos títulos de anticuerpos se determinan 1 mes después de finalizada la serie primaria (primovacunación). El grado de seroprotección se aplica para predecir y comparar la respuesta inmunitaria y relacionarla con la eficacia clínica. La actividad opsonofagocítica (OPA) de los anticuerpos inducidos por la vacuna se correlaciona con la funcionalidad de estos. El umbral de respuesta se sitúa en un título superior a 1/8, pero no existe un correlato de protección establecido. La administración de una dosis de recuerdo produce un aumento de las concentraciones medias geométricas (CMG) de anticuerpos IgG alcanzadas después de la serie primaria. Este aumento de las CMG de anticuerpos se correlaciona con la memoria inmunitaria.

### **Vacuna antineumocócica conjugada 10-valente**

La VNC10 fue autorizada por la EMA en marzo de 2009, con el nombre comercial de Synflorix® (GSK), para la prevención de la ENI y la OMA de etiología neumocócica en niños con edades comprendidas entre las 6 semanas y los 2 años, y posteriormente hasta los 5 años de edad. La comercialización en España se autorizó en agosto de 2009.

La VNC10 se caracteriza por dos novedades con respecto a la VNC7: utiliza como transportador una nueva proteína, la proteína D, presente en cepas de *H. influenzae* no tipificable, y además de los serotipos comunes contenidos en la VNC7 incorpora tres nuevos, que son el 1, el 5 y el 7E, especialmente invasivos (Brueggeman, 2004).

La predecesora de la actual vacuna fue una VNC 11-valente experimental, pero en el desarrollo final de la vacuna se realizaron varias modificaciones. El serotipo 3 se eliminó de la formulación final al no demostrarse eficacia clínica y por una inadecuada respuesta inmunitaria tras la dosis de refuerzo. Los serotipos 18C y 19F se conjugaron con toxoide tetánico y diftérico, respectivamente.

Tras la formulación definitiva de la vacuna con 10 serotipos se comparó su inmunogenicidad con la de la VNC7, siguiendo los criterios de la OMS de no inferioridad tras la primovacunación y después de la dosis de refuerzo, y también se evaluó la respuesta tras la dosis de refuerzo en niños primovacunados con VNC7. Se determinaron las tasas de seroconversión mediante ELISA correlacionado (22-F inhibición, ELISA), con un punto de corte de 0,2 µg/ml. También se determinaron los títulos de anticuerpos con actividad opsonofagocítica. Las tasas de seroconversión para los serotipos 6B y 23F tras la primovacunación fueron significativamente inferiores a las obtenidas con la VNC7. Al evaluar los títulos de anticuerpos por OPA, no se detectaron diferencias significativas. Tras la dosis de refuerzo, la tasa de seroconversión por ELISA fue superior al 96% para los serotipos comunes, incluidos el 6B y el 23F, y del 99% para los serotipos adicionales La CMG (ELISA) y la media geométrica del título de anticuerpos (OPA), tanto para los serotipos comunes como para los adicionales, fueron superiores a las obtenidas tras la primovacunación, lo que indica una adecuada memoria inmunitaria. Estos datos permiten confirmar la no inferioridad de la VNC10 frente a la VNC7. También se demostró que la administración de una dosis de refuerzo entre los 12 y los 18 meses con la VNC10 a niños previamente vacunados con VNC7 inducía una adecuada respuesta para los siete serotipos comunes. La respuesta a los serotipos adicionales fue inferior a la observada en niños primovacunados con VNC10. Se desconoce el grado de protección para los serotipos adicionales en estos niños. Los estudios publicados demuestran que la reactogenicidad es similar con ambas vacunas. La inmunogenicidad no se afecta al coadministrar la VNC10 con las vacunas DTPa y DTPe, de la polio oral e inactivada, de la hepatitis B, frente a *H. influenzae* tipo b, antimeningocócica C, contra el rotavirus y triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis).

La VNC10 está autorizada en prematuros de 27 a 36 semanas de edad gestacional. El esquema recomendado es de tres dosis para la primovacunación a partir de los 2 meses de edad, con un intervalo entre dosis de 4 semanas, y una dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunación.

Como hemos comentado, la aprobación de la VNC10 se realizó según los criterios de la OMS referentes a la inmunogenicidad con relación a los serotipos comunes presentes en la VNC7, pero además existen dos ECA (FinIP, COMPAS) que demostraron la eficacia de la VNC10, tanto frente a los serotipos comunes, presentes en la VNC7, como frente a los nuevos serotipos incluidos en la VNC10. La efectividad vacunal se encuentra bien evaluada en diversos estudios poscomercialización.

### *Enfermedad neumocócica invasiva*

El estudio finlandés de Palmu et al., publicado en *Lancet*, es un ECA por conglomerados, doble ciego, que incluyó 47.366 lactantes en dos grupos: lactantes que siguieron dos pautas vacunales (2 + 1 y 3 + 1) y lactantes mayores vacunados con VNC7 que recibieron una dosis de VNC10 (grupo de *catch-up*). El periodo de observación del estudio fue de entre 25 y 28 meses. La eficacia demostrada de la VNC10 frente a la ENI en el grupo que recibió la primovacunación con tres dosis fue del 100% (IC95%: 83-100). En el grupo primovacunado con dos dosis, la eficacia demostrada fue del 92% (IC95%: 58-100). Es el primer ECA que demuestra la eficacia de una VNC en pauta de primovacunación de dos dosis, hecho muy relevante.

El estudio COMPAS, realizado en Panamá, Argentina y Colombia por Tregnaghi et al., y publicado en *PLoS Medicine*, es un ECA individual y doble ciego que reclutó cerca de 24.000 pacientes. La pauta vacunal en lactantes fue de 3 + 1 (a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad), y el periodo de seguimiento fue de 4 años (2007-2011). La eficacia demostrada de la VNC10 frente a cualquier ENI fue del 65,0% (IC95%: 11,1-86,2), y frente a los serotipos vacunales fue del 100% (IC95%: 74,3-100).

Existen estudios poscomercialización en los que también se evaluó la efectividad de la VNC10 frente a la ENI. El de Domingues et al. es un estudio de casos y controles realizado en 10 estados brasileños durante un periodo de 33 meses, con una pauta vacunal en lactantes de 3 + 1, que evidenció una efectividad frente a la ENI del 83,8% (IC95%: 65,9-92,33). También se evaluó la efectividad frente a algunos serotipos vacunales, y

en concreto para el 19A fue del 82,2% (IC95%: 10,7-96,4), para el 6B del 82,8% (IC95%: 23,8-96,1) y para el 14 del 87,7% (IC95%: 60,8-96,1).

Otros dos estudios también evaluaron la efectividad frente al serotipo 19A: el de Deceuninck et al. la cifró en el 67,0% (IC95%: 8-88) y el de Jokinen et al. en el 76,6% (IC95%: 41,1-93,0).

### *Neumonía adquirida en la comunidad*

En el estudio COMPAS, la efectividad de la VNC10 frente a cualquier neumonía (por protocolo) se situó en el 22,0% (IC95%: 7,7-34,2). Los resultados fueron similares en el estudio finlandés, en el cual la efectividad de la VNC10 frente a cualquier neumonía fue del 27,6% (IC95%: 5,5-44,6).

### *Otitis media aguda*

La efectividad de la VNC10 en el estudio COMPAS no se evaluó en toda la población del ECA sino sólo en la subpoblación de Panamá. Este subgrupo incluyó 3010 lactantes y 2979 controles, y la pauta vacunal fue 3 + 1, a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad. El diagnóstico de OMA fue siempre clínico (no por timpanocentesis). La efectividad vacunal frente a cualquier OMA fue del 19,0% (IC95%: 4,4-31,4), y frente a cualquier OMA neumocócica fue del 56,1% (IC95%: 13,4-77,8). En el estudio finlandés no se evaluó la efectividad de la VNC10.

El estudio POET fue un estudio de eficacia clínica frente a la OMA de una vacuna predecesora de la actual, la 11-valente experimental. En este estudio, la eficacia demostrada frente a la OMA producida por los serotipos incluidos en la vacuna fue del 57,6% (IC95%: 41,4-69,3), para cualquier OMA neumocócica fue del 52,6% (IC95%: 36,8-62,9) y para la OMA por *H. influenzae* no tipificable fue del 35,3% (IC95%: 1,8-57,4). La eficacia vacunal comportaba una reducción de la OMA de cualquier etiología del 33,6% (IC95%: 20,8-44,3) (Prymula, 2006).

### *Colonización nasofaríngea*

En el estudio finlandés se evaluó la efectividad de la VNC10 según la pauta vacunal empleada. Con la pauta 2 + 1, la reducción de la portación nasofaríngea se situó entre el 23% y el 38%, y con la pauta 3 + 1 entre el 19% y el 56%. No se observó ningún impacto en la portación de *Moraxella* o estafilococo, y sí una menor reducción (no cuantificada) de *H. influenzae* no tipificable.



En el estudio COMPAS, la efectividad de la VNC10 para el estado de portador nasofaríngeo supuso una reducción del 25,6% (IC95%: 12,7-36,7).

### **Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente**

La VNC13 fue aprobada en 2010 para sustituir a la VNC-7 en niños con edades comprendidas entre las 6 semanas y los 5 años, tanto en los Estados Unidos como en la Unión Europea.

La aprobación de la VNC13 se realizó basándose en estudios de inmunogenicidad, en los que se demostró el correlato de protección por ELISA y OPA, siguiendo las recomendaciones de la OMS. No se realizaron nuevos ECA con la VNC13 que demostraran su eficacia clínica, y por ello son especialmente importantes los estudios poscomercialización que demuestren su efectividad, en especial para los nuevos serotipos vacunales no presentes en la VNC7.

La mayoría de los estudios de efectividad de la VNC13 frente a la ENI han demostrado que ha reducido la incidencia de esta enfermedad en la población vacunada y no vacunada, en comparación con la anterior vacuna VNC7, en todos los países y con cualquier esquema de vacunación.

### **Enfermedad neumocócica invasiva**

En una reciente publicación (Moore et al., 2015) se revisan los primeros 3 años de implementación en los Estados Unidos de la nueva VNC13 con la pauta vacunal a los 2, 4, 6 y 12 meses. Los CDC han evaluado y publicado el impacto de la vacuna sobre la incidencia de ENI, en un estudio de vigilancia epidemiológica activa poblacional en 10 territorios preestablecidos de los Estados Unidos. Moore et al. confirman una continua reducción de los casos de ENI producida por los nuevos serotipos vacunales. Estas reducciones de la incidencia de los serotipos 1, 3, 5, 7F y 19A eran del 93%, el 75%, el 72%, el 62% y el 58%, respectivamente, y se observaban en todos los grupos de edad. El análisis de incidencia de los serotipos no vacunales demostró una posible y precoz evidencia de reemplazo en los adultos, en especial en los grupos de 18-49 y 50-64 años de edad, del 13% y el 26%, respectivamente.

La mayor reducción en la incidencia de ENI se observó en el grupo de menores de 5 años, en el que fue del 64% respecto a la etapa previa a la vacunación con VNC13. En cambio, la mayor reducción en la mortalidad se observó en los adultos, sobre todo en los mayores de 50 años. Se considera que la VNC13 durante estos primeros 3 años en los Estados Unidos ha comportado una reducción de 30.000 casos de ENI y una reducción en

la mortalidad de 3000 potenciales muertes. Moore et al., en su estudio, no han podido demostrar la efectividad de la VNC13 frente al serotipo 3, y concluyen que hacen falta más estudios que demuestren la efectividad y la portación nasofaríngea de este serotipo.

En Canadá, la VNC13 se introdujo con el esquema 3 + 1, y la incidencia de ENI en menores de 5 años se redujo de 18,0 a 14,2 casos por 100.000, en el periodo 2010-12. La reducción de los serotipos vacunales fue del 66% al 41% ( $p < 0,001$ ) en los menores de 5 años, y del 54% al 43% ( $p < 0,001$ ) en los mayores de 5 años.

En el periodo de estudio, las ENI causadas por el serotipo 19A se redujeron del 19% al 14% ( $p < 0,001$ ) y las producidas por el 7F del 14% al 12% ( $p = 0,04$ ). Por el contrario, los serotipos 22F y 3 aumentaron del 7% al 11% ( $p < 0,001$ ) y del 7% al 10% ( $p = 0,22$ ), respectivamente.

La VNC13 se introdujo en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte en abril de 2010 con una pauta 2 + 1 a las edades de 2, 4 y 12-13 meses, sustituyendo a la VNC7. Según los datos de Public Health England (PHE), se reportaron en total 706 ENI en el periodo de abril de 2010 a octubre de 2013. La efectividad de la vacuna después de dos dosis en los menores de 12 meses y de una dosis en los mayores de esta edad fue del 75% (IC95%: 58-84). La efectividad para los serotipos vacunales comunes (presentes en la VNC7) fue del 90%, y del 73% para cuatro de los seis serotipos adicionales presentes en la VNC13. No pudo demostrarse efectividad para el serotipo 3 y no hubo casos por el serotipo 5 durante el periodo de estudio.

En un estudio de cohortes de base poblacional realizado en Dinamarca (Harboe et al., 2014) se compararon distintos periodos temporales: 2000-2007 (periodo prevacunal), 2008-2010 (periodo VNC7) y 2011-2013 (cuando se introdujo la VNC13). La efectividad vacunal global para la población general se situó en el 21% (IC95%: 17-25), y en los niños menores de 24 meses fue del 71% (IC95%: 62-79). Concomitantemente, la mortalidad por ENI se redujo en un 28% (IC95%: 18-37). Esta reducción de la mortalidad se observó en todos los grupos de edad y también en población no vacunada. Tras la introducción de la VNC7 se constató un aumento del número de casos por el serotipo 19A, que con la introducción de la VNC13 descendió de manera drástica hasta los valores previos a la implantación de la VNC7. No se observó una reducción significativa del serotipo 1 ni del serotipo 3.

Un estudio realizado en Israel (Ben-Shimol et al., 2014) también halló una gran efectividad vacunal. Se trata de un estudio prospectivo de ENI en el periodo 2004-2013. La reducción de la incidencia de ENI producida

por los serotipos comunes y el serotipo 6A fue del 95% (*incidence rate ratio* [IRR]: 0,05; IC95%: 0,03-0,09). Esta reducción fue del 90% en el periodo de utilización de la VNC7 y de un 5% adicional con la introducción de la VNC13. La incidencia de ENI por los cinco serotipos adicionales tuvo un aumento inicial del 47%, con una reducción posterior del 79%; la reducción global, en todo el periodo de observación para los cinco serotipos adicionales, fue del 70% (IRR: 0,30; IC95%: 0,21-0,44). Se observó un cierto grado de reemplazo de serotipos, especialmente del 12F, el 15 B/C y el 33F (IRR: 2,43; IC95%: 1,73-3,66).

### *Neumonía adquirida en la comunidad*

Con la introducción de la VNC7 se observó en diversos países una marcada reducción de la neumonía adquirida en la comunidad, en especial en los niños vacunados menores de 2 años. Sin embargo, también hubo un aumento, en todo el mundo, de la incidencia de casos graves de neumonía adquirida en la comunidad (empiema) causada por serotipos como el 1, el 3, el 5, el 7F y el 19A. Se esperaba que la introducción de la VNC13 pudiera reducir la incidencia de esta enfermedad tanto en la población vacunada como en la no vacunada.

En Uruguay, la VNC7 fue introducida en 2008 con una pauta 2 + 1; la VNC13 se introdujo en 2010 con la misma pauta vacunal y se ofreció una dosis de recuerdo a todos los niños nacidos entre 2005 y 2009 (*catch up*).

La introducción de ambas vacunas redujo la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en los niños de 0 a 14 años de edad en comparación con el periodo prevacunal. Las tasas de hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad se redujeron un 78,1% con la introducción de la VNC7, y esta reducción llegó al 92,4% con la VNC13. La reducción de las tasas en este segundo periodo se observó en los serotipos adicionales, sobre todo en el 1 y el 5.

En Francia, el cambio de la VNC7 a la VNC13 se produjo en junio de 2010. En un estudio observacional prospectivo (Angoulvant et al., 2014) realizado en ocho servicios de urgencias pediátricos entre junio de 2009 y mayo de 2012 se determinó la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad con confirmación radiológica en niños de entre 1 mes y 15 años de edad. En total se analizaron 5645 casos, de los cuales 365 tuvieron derrame pleural y en 136 se confirmó la etiología neumocócica en el laboratorio. Los datos más relevantes fueron, entre el periodo prevacunal y el posvacunal, la reducción del 16% en cualquier tipo de neumonía adquirida en la comunidad y del 63%

en la de etiología neumocócica ( $p < 0,001$ ). La reducción de los derrames pleurales fue del 53% ( $p < 0,001$ ). La reducción de los serotipos vacunales fue del 74%. La reducción de la neumonía adquirida en la comunidad se observó tanto en pacientes vacunados como no vacunados (inmunidad de grupo).

### *Otitis media aguda*

La introducción de la VNC7 redujo significativamente las visitas médicas por OMA, entre un 6% y un 7,8%. También redujo la prescripción antibiótica en un 5,7% (Fireman et al., 2003). Sin embargo, en otros estudios también se observó un mayor impacto de la vacuna en la OMA recurrente, en concreto una reducción en la colocación de tubos de timpanostomía del 20% al 24% (Eskola et al., 2001). Se calculó una eficacia vacunal frente a la OMA neumocócica del 34%, y del 57% frente a la producida por los serotipos vacunales.

El estudio que ha demostrado un mayor impacto de la VNC13 frente a la OMA es el de Ben-Shimol et al., un estudio prospectivo de base poblacional realizado en el sur de Israel. Es un estudio de vigilancia epidemiológica activa, en el que se evalúa la eficacia vacunal con la introducción secuencial de la VNC7 y la VNC13, entre julio de 2004 y junio de 2013, en niños menores de 24 meses que presentaban OMA. Se realizó timpanocentesis y cultivo en 6122 casos, de los cuales 1893 fueron positivos para el neumococo.

La incidencia de los serotipos comunes y del 6A disminuyó un 96% (IRR: 0,04; IC95%: 0,02-0,08) respecto al periodo prevacunal (73% con la VNC7 y un 23% adicional con la VNC13). La reducción de la incidencia de los serotipos adicionales (1, 3, 5, 7F y 19A) fue del 85% (IRR: 0,15; IC95%: 0,07-0,30). Se observó un aumento no significativo de la OMA producida por serotipos no presentes en la vacuna (IRR: 1,07; IC95%: 0,72-1,58). La reducción en la incidencia de OMA neumocócica fue del 70%, y la de OMA de cualquier etiología fue del 60%.

### *Colonización nasofaríngea*

La colonización nasofaríngea se considera un requisito para el desarrollo de la enfermedad neumocócica, y es la fuente de diseminación en la comunidad. La reducción de la colonización nasofaríngea gracias a la vacunación con VNC7 ha permitido la disminución de las enfermedades neumocócicas en los niños vacunados, sus familias y la comunidad.

Tras la introducción de la VNC13 deben monitorizarse los cambios inducidos por la vacuna para evaluar la efectividad y el reemplazo de serotipos.

Cohen et al. analizaron 943 frotis faríngeos de niños de 6 a 24 meses de edad con OMA, entre octubre de 2010 y marzo de 2011. De estos niños, 651 habían recibido al menos una dosis de VNC13 y 285 sólo recibieron VNC7. Se observó una reducción significativa de la colonización nasofaríngea por cualquier neumococo en los vacunados con VNC13 respecto a los vacunados con VNC7 del 16,5% (64,6% frente a 53,9%;  $p = 0,002$ ); para los serotipos adicionales, la reducción fue del 49,2% (20,7% frente a 10,5%;  $p < 0,001$ ); y para el serotipo 19A la reducción fue de más del 50% (15,4% frente a 7,5%;  $p < 0,001$ ).

En el que quizá sea el más interesante estudio sobre colonización nasofaríngea, en niños menores de 5 años, realizado por Loughlin et al. en un centro pediátrico de Boston entre julio de 2010 y junio de 2012, se realizaron 1050 frotis faríngeos y se observó una reducción del 74% de los serotipos vacunales en los niños vacunados, y una reducción del 50% en la colonización nasofaríngea por serotipos vacunales en población no vacunada. Curiosamente, esta reducción de la colonización nasofaríngea en la población no vacunada se igualaba a la observada en la vacunada si la cobertura vacunal superaba el 75% de la población. En este estudio no se objetivo ningún reemplazo de serotipos.

Finalmente, con unas conclusiones diferentes a la anterior publicación de PHE en el periodo 2001-2013, estos autores observan las diferencias respecto a la colonización nasofaríngea en población vacunada durante los periodos vacunales 2001-2002, 2008-2009 y 2012-2013, y no hallan diferencias significativas en los menores de 5 años (48,4%, 51,0% y 47,7%, respectivamente). En cambio, en la población mayor de 20 años se observa una reducción en la colonización nasofaríngea (7,6%, 9,8% y 3,4%, respectivamente). En más de un 90% de los casos, la colonización nasofaríngea era por serotipos no presentes en la VNC13.

## CONCLUSIONES

La introducción de la VNC7 en el calendario sistemático redujo de manera muy significativa la carga de la enfermedad neumocócica, tanto de la invasiva como de la no invasiva, en especial en los menores de 2 años, pero también en los mayores de 65 años, y tanto en la población vacunada como en la no vacunada (protección de rebaño). El impacto de la vacunación ha sido sobre todo significativo por la reducción de la patología producida por los serotipos vacunales. Lamentablemente, se ha producido un

proceso de reemplazo de serotipos, posterior a la introducción de la vacuna y que ha afectado al impacto de la vacunación.

La aparición de las VNC de nueva generación 10 y 13 valente, con nuevos serotipos, ha venido a solucionar en parte el proceso de reemplazo observado después de la introducción de la VNC7. Tanto la VNC10 como la VNC13 han demostrado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados y poblacionales una gran efectividad en la prevención de la enfermedad invasiva, pero en particular en la no invasiva (neumonía y OMA). Todavía no se ha observado ningún proceso de reemplazo en población pediátrica, ya que sólo han pasado 3 años desde la introducción de las vacunas, pero sí en población adulta (English Public Health).

Probablemente el futuro de las VNC pase por la elaboración de nuevas vacunas que contengan proteínas comunes e inmunógenas frente a todos los serotipos de neumococo que permitan mejorar la efectividad y evitar los sucesivos reemplazos por serotipos emergentes.

## BIBLIOGRAFÍA

### Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente

- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:810-5.
- Brueggemann AB, Peto T, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographical stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis.* 2004;190:1203-11.
- CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2000;49(No. RR-9).
- CDC. Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59(No. RR-11).
- CDC. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24-59 months who are not completely vaccinated. *MMWR.* 2008;57:343-4.
- Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:785-95.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-9.

- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:10-6.
- Food and Drug Administration. Product approval information – licensing action, package insert: Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine), Pfizer. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:83-93.
- Hicks L, Harrison L, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis.* 2007;196:1346-54.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.
- Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and pre-term infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:182-6.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;12:93-104.

### Vacuna antineumocócica conjugada 10-valente

- Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:589-97.
- Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, Moreira WG, Lamaro-Cardoso J, Kipnis A, et al. Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. *PLoS One.* 2014;9:e98128.
- De Wals P, Lefebvre B, Defay F, Deceuninck G, Boulianne N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine.* 2012;30:6416-20.
- De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douvill-Fradet M, et al. Impact of 2 + 1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* 2014;32:1501-6.
- Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine.* 2015; 33: 2684-9.
- Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:464-71.
- Dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, Fujii CM, Yoshioka CR, Gilio AE, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumo-

- coccal disease in Brazil before and after ten pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine*. 2013;31:6150-4.
- Hammitt LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e397-405.
  - Hammitt LL, Ojal J, Bashraheil M, Morpeth SC, Karani A, Habib A, et al. Immunogenicity, impact on carriage and reactogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Kenyan children aged 1-4 years: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014;9:e85459.
  - Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children – a population-based study. *PLoS One*. 2015;10: e0120290.
  - Omenaca F, Merino JM, Tejedor J-C, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2011;128:e290-8.
  - Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381:214-22.
  - Plosker GL. 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine: a review in infants and children. *Paediatr Drugs*. 2014;16:425-44.
  - Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367:740-8.
  - Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Efficacy of pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014;11:e1001657.
  - Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4 Suppl):S66-76.
  - World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:129-44.

### Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

- Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:839-46.
- Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58:918-24.



- Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Schlesinger Y, Somekh E, Aviner S, et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine*. 2014;32:3452-9.
- Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near elimination of otitis media caused by the PCV13 serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of PCV7/PCV13. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1724-32.
- Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:297-301.
- Demczuk WH, Martin I, Griffith A, Lefebvre B, McGeer A, Lovgren M, et al. Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010-2012. *Can J Microbiol*. 2013;59:778-88.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-9.
- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:10-6.
- Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1066-73.
- Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, Marchant CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:504-10.
- Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:301-9.
- Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:753-9.
- Plosker GL. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a review of its use in infants, children, and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2013;15:403-23.
- Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL; Pneumococcal Carriage Group. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:841-55.
- Singleton R, Wenger J, Klejka JA, Bulkow LR, Thompson A, Sarkozy D, et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in Alaska native children: results of a clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:257-63.
- van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, Harrison TG, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*. 2014;32:4349-55.

# Experiencia del programa piloto de vacunación antineumocócica en Galicia

## INTRODUCCIÓN Y MARCO DEL PROGRAMA

Durante el año 2009, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones elaboró un documento sobre nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas en el que propone «valorar la introducción en el calendario sistemático infantil de vacunación de una vacuna antineumocócica conjugada de amplio espectro que cubriera, especialmente, los serotipos invasores más comúnmente aislados en nuestro país». Aunque el informe técnico era favorable a la introducción de estas nuevas vacunas en el calendario, sobre todo de la 13-valente por su mayor cobertura de los serotipos de neumococo circulantes, en el seno de la Comisión de Salud Pública no hubo consenso sobre su introducción, aduciendo por parte de varias comunidades autónomas la falta de estudios de coste-efectividad centrados en la realidad española y pidiendo nuevos estudios de este tipo antes de apoyar la decisión de introducirla en el calendario.

En este sentido, en Galicia se solicitó a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t) una evaluación económica sobre un programa de vacunación antineumocócica en la infancia, que en su informe al respecto concluyó que «a pesar de las incertidumbres y heterogeneidad de los datos y de la posibilidad de existencia de conflictos de interés, es preciso exponer que la mayoría de las evaluaciones, cuando incorporan la inmunidad comunitaria y la perspectiva de la sociedad, muestran un favorable cociente coste/efectividad de la vacunación frente al neumococo».

Paralelamente, en este periodo de tiempo se publicaron resultados del impacto de la introducción de esta vacuna en el calendario infantil en diferentes países, donde se observaba en la población vacunada un descenso en las tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI), en especial por los serotipos vacunales, con disminución de las consultas, de la prescripción de antibióticos y de los ingresos hospitalarios por patologías no invasoras atribuibles a *Streptococcus pneumoniae*, y cierto grado de protección indirecta en población no vacunada.

Aunque esta vacuna no fue introducida en ese momento en el calendario común de vacunaciones, alguna sociedad científica, como la Asociación Española de Pediatría, ya recomendaba su utilización desde que se autorizó la vacuna 7-valente. Como consecuencia, a través de la vía privada, a finales del año 2010 se consiguieron en Galicia coberturas del 67% en niños menores de 4 años y del 24% en los de 5 a 9 años de edad. Este hecho pone de manifiesto la demanda social existente y la alerta sobre la situación de inequidad derivada del hecho de que un sector de nuestra sociedad con pocos recursos económicos no podría acceder a esta vacunación. Por ello, en Galicia, en el año 2010, se decidió poner en marcha un programa piloto de vacunación antineumocócica en la infancia con los siguientes objetivos:

- Prevenir gran parte de los casos graves en niños, y en menor proporción otras enfermedades como otitis y sinusitis.
- Producir un efecto de protección de grupo, disminuyendo el número de casos graves en otras edades y sobre todo en las personas mayores.
- Evaluar la factibilidad de alcanzar coberturas superiores al 90% de la población diana, lo que aseguraría que, si la vacuna provoca un efecto poblacional, este se produciría.
- Monitorizar el impacto de esta introducción sobre la enfermedad neumocócica, a través de la medición de la evolución de las formas más graves.
- Vigilar la evolución de los serotipos causantes de las ENI, y comprobar si existía reemplazo y en qué grado.
- Paliar la inequidad en el acceso a la vacuna.
- Proporcionar datos para la toma de decisiones. Los resultados se compartirían con las otras comunidades autónomas.

## IMPLANTACIÓN Y DESARROLLO DEL PROGRAMA PILOTO DE VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

El programa se puso en marcha en enero de 2011 con la siguiente población diana:

- Todos los niños nacidos a partir del 1 de noviembre de 2010: iniciar su vacunación al cumplir los 2 meses de edad, con una pauta de tres dosis (a los 2, 4 y 12 meses de edad).
- Niños nacidos a partir del 1 de enero de 2010: completar la pauta según su historia vacunal, o iniciarla, siguiendo un esquema determinado según la edad del niño y las dosis previas recibidas.
- Población de riesgo menor de 6 años: se aconsejaba completar pautas.

Se decidió utilizar la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente por la mayor cobertura de serotipos causantes de ENI aislados en Galicia, que en un estudio realizado en 2007-2008 (1) se situaba en torno al 80% de los casos en los menores de 25 años y cerca del 70% en los de más edad. Esta fracción tan alta de casos de ENI debidos a los serotipos incluidos en la vacuna 13-valente fundamentó la decisión de iniciar el programa piloto.

La vacuna siguió la misma sistemática que todas las del calendario de vacunación infantil, tanto para la distribución a los puntos de vacunación como para su registro (nominal e integrado en la historia clínica electrónica del Servicio Gallego de Salud [Sergas], o vía web para los puntos no Sergas).

También se reforzó el sistema de vigilancia de la ENI en Galicia, poniendo en marcha un laboratorio de referencia de neumococo ubicado en el servicio de microbiología del área de atención integrada de Ferrol, a donde se enviaron todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). Este nuevo sistema de vigilancia tiene como componentes principales:

- Serotipificación de las cepas de neumococo mediante aglutinación en látex, y las cepas que no son serotipificadas con este procedimiento lo son mediante la reacción de Quellung. El Centro Nacional de Microbiología se encargó de realizar el control de calidad.
- Origen y forma clínica de los casos. Cada aislamiento se acompaña de una encuesta en la que se recogen datos de edad, sexo, origen (ingresado,

ambulatorio) y forma clínica (neumonía, bacteriemia sin neumonía, meningitis u otra, a especificar).

- Fallos vacunales. En los casos de ENI en niños nacidos a partir del 1 de enero de 2010 se estudian los antecedentes vacunales.
- Incidencia de ENI. Se mantiene el sistema de vigilancia de Galicia, con sus limitaciones de exhaustividad (solamente incluye los casos diagnosticados por los laboratorios de microbiología del Sistema de Información Microbiológico de Galicia [SIMG] y diagnosticados por aislamiento en sangre o LCR).

## COBERTURA VACUNAL

Desde su inicio se apreció una muy buena aceptación por parte de la población y de los profesionales sanitarios. En la población de recién nacidos de 2010 a 2013 se alcanzaron coberturas cercanas al 100% para la primera dosis, superiores al 99% con la segunda y del 92-93% con las tres dosis. Estas altas coberturas se mantienen en los nacidos en 2014 para la primera dosis, y aún no pueden determinarse para la segunda y la tercera.

## IMPACTO SOBRE LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA Y ESTIMACIÓN DE CASOS EVITADOS

El objetivo de la vacunación infantil con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente es evitar que se produzca cierto número de casos de ENI que de otra manera se producirían. El número de casos de ENI evitados por la vacuna 13-valente es la diferencia entre el número de casos que ocurrieron y el número de casos que hubiesen ocurrido en ausencia de vacunación. El número de casos que ocurrieron se conoce por el sistema de vigilancia de la ENI dispuesto en Galicia, y el número de los que hubiesen ocurrido se estima a partir de la incidencia de ENI observada en un periodo que se usa como referencia.

Se evaluó el impacto de la vacunación infantil, tanto en los niños que recibieron la vacuna como el efecto indirecto logrado sobre el resto de la población, y sus resultados están pormenorizados en el Boletín Epidemiológico de Galicia (BEG) (2). Esta evaluación es metodológicamente compleja, y se explicita con detalle en dos números del BEG (1,3), ya que el impacto de

la vacuna 13-valente va a estar condicionado por dos factores que actúan en sentido inverso sobre la incidencia de ENI: por una parte la cobertura vacunal de la 7-valente en los niños en años anteriores al comienzo del programa piloto, y por otra la expansión de petición de hemocultivos, lo que obliga a emplear una incidencia prevacunal de referencia diferente según el grupo de edad y dificulta la estimación del impacto real de la vacuna 13-valente.

Se estimó el impacto global de la vacunación, que es el de mayor interés para salud pública (3), sobre el conjunto de la ENI, para tener en cuenta un hipotético reemplazo de serotipos en la enfermedad. No se estimó el impacto directo de la vacunación, al verse afectado por la reducción de la incidencia infantil atribuible a la vacunación con vacuna 7-valente, al tamaño de la población infantil de Galicia y a la pequeña fracción que suponen los niños no vacunados. Tampoco se estimó el impacto específico sobre los diferentes serotipos o el conjunto de serotipos, porque con anterioridad a 2011 sólo se dispone de datos de los serotipos causantes de ENI en Galicia en el bienio 2007-2008.

Se estudió el impacto combinado de las vacunas 7-valente y 13-valente porque la vacunación con la 7-valente tiene un efecto indirecto que se mantiene en el tiempo, de modo que el riesgo de ENI por un serotipo contenido en ella (que forman parte de la vacuna 13-valente) que tenía una persona residente en Galicia en los años del programa piloto fue menor del que hubiera tenido si no existiera la cobertura vacunal con la vacuna 7-valente lograda en los años anteriores.

El impacto global combinado de ambas vacunas en el conjunto de la ENI se evaluó como efectividad global y como casos evitados durante los bienios 2011-2012 y 2013-2014. Se estudian periodos bianuales para dar estabilidad a las incidencias de los grupos de edad que las tienen más bajas y por el carácter progresivo del impacto, debido a la evolución del efecto indirecto.

La efectividad se estima como  $1 - \text{riesgo relativo (RR)}$  en cada bienio respecto del periodo de referencia prevacunal, y el número de casos evitados se calcula por grupos de edad.

En los menores de 2 años y en los de 2 a 4 años de edad, los casos esperados son los que ocurrirían en Galicia en cada bienio de ser la incidencia de ENI como la observada en los niños blancos de los Estados Unidos en cada grupo de edad antes de la introducción de la vacuna 7-valente (3), y los casos evitados son el resultado de multiplicar los casos esperados por la efectividad vacunal calculada con los datos de Galicia.

En los otros grupos de edad, los casos esperados son los que acontecerían en Galicia en cada bienio de ser la incidencia de ENI como la observada en Galicia en el periodo prevacunal. Los casos observados, los que ocurrieron en cada bienio y los casos evitados son el resultado de restar los casos observados de los casos esperados. El número de casos evitados se corrige por distintos factores.

Para tratar la falta de exhaustividad derivada del sistema de vigilancia, como los casos de ENI proceden solamente de los laboratorios de microbiología del SIMG y la incidencia se calcula con la población de toda Galicia, los casos evitados se aumentaron un 5% (fracción de casos de enfermedad neumocócica diagnosticados en Galicia por otros laboratorios fuera del SIMG) (1). Se aumentan en otro 7% los casos evitados en el bienio 2011-2012, y en un 5% los de 2013-2014, que son los porcentajes de casos de ENI diagnosticados en lugares habitualmente estériles distintos de sangre y LCR enviados a serotipificar en cada bienio. También se aumentan, empleando tres correcciones diferentes (10%, 20% o 30%), para corregir la falta de sensibilidad del cultivo, que fue el único método de diagnóstico microbiológico considerado.

## INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA

Como muestra la Tabla 1, en el bienio 2011-2012 ya se observa una reducción de la incidencia ( $1 - RR$ ) del 77% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 63-83%) en los menores de 5 años, y del 25% (IC95%: 16-33%) en el resto de la población. El RR de sufrir una ENI viviendo en 2011-2012 en vez de en el periodo de referencia se redujo de manera estadísticamente significativa en todos los grupos de edad, excepto en los de 65 o más años.

En el segundo bienio (2013-2014) del programa piloto también se observa un nuevo descenso de la incidencia, tanto en los menores de 5 años como en los mayores. Es especialmente relevante el descenso observado en los de 65 o más años de edad, del 34% respecto al periodo de referencia, casi 30 puntos porcentuales por encima de lo observado en el bienio 2011-2012; el aumento de la incidencia con respecto a 2011-2012 en los de 5 a 24 años de edad puede atribuirse a la inestabilidad inherente a los valores tan bajos de la incidencia en este grupo de edad (en los 4 años del programa piloto el descenso en este grupo alcanza el 52% [IC95%: 21-71%]). También en este bienio el RR fue significativamente menor en todos los grupos de edad, con excepción del de 5 a 24 años.

**Tabla 1. Incidencia (casos por 10<sup>5</sup> habitantes-año) de enfermedad neumocócica invasora en Galicia, por grupo de edad, en el periodo de referencia prevacunal y en los bienios 2011-2012 y 2013-2014, y riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).**

Edad (años)	Incidencia			RR (IC95%)		
	Referencia	2011-2012	2013-2014	Referencia	2011-2012	2013-2014
<2	2003-2004	12,3	11,1	55,0	0,22 (0,12-0,41)	0,20 (0,09-0,42)
2-4	2003-2006	6,7	8,2	29,3	0,23 (0,11-0,49)	0,28 (0,13-0,56)
<5	Combinada	9,0	8,7	39,6	0,23 (0,14-0,37)	0,23 (0,14-0,38)
5-24		1,2	2,4	3,8	0,32 (0,16-0,62)	0,65 (0,36-1,13)
25-44		3,5	3,6	8,9	0,39 (0,29-0,53)	0,40 (0,29-0,55)
45-64		9,4	7,9	11,8	0,80 (0,64-0,99)	0,67 (0,53-0,85)
≥65	2005-2008	23,6	16,6	19,4	0,94 (0,81-1,10)	0,66 (0,56-0,79)
≥5	2005-2008	9,5	7,8	12,6	0,75 (0,67-0,84)	0,62 (0,55-0,70)

## SEROTIPOS

Se serotipificaron 1013 cepas de neumococo aisladas en localizaciones habitualmente estériles, una por caso. Los más frecuentes fueron el 3 (17% de los casos de ENI), el 7F (10%) y el 19A (9%). Al comparar el número de cada serotipo del segundo bienio con el primero, se observa que estos tres serotipos descendieron un 21%, un 57% y un 10%, respectivamente, y que el 6C aumentó un 41%. Para el resto de los serotipos no puede hacerse el análisis debido a que su número (menos de 45) no es suficiente para esperar la estabilidad necesaria.

Al comparar las prevalencias de los distintos serotipos agrupados por su relación con las diferentes vacunas antineumocócicas con los valores de 2007-2008 se observa que la prevalencia de los serotipos de la vacuna 13-valente disminuye en 2011-2012, y aún más en 2013-2014, en todos los grupos de edad. Este comportamiento afectó tanto a los serotipos de la vacuna 7-valente, excepto en el grupo de 5 a 24 años de edad en 2011-2012, como a los serotipos de la 13-valente no contenidos en la 7-valente, excepto en el grupo de 45 a 64 años de edad en el primer bienio y en el de 25 a 44 años de edad en los dos bienios.

Con las prevalencias de los distintos serotipos y con la incidencia identificada por el sistema tradicional de vigilancia se calculó la incidencia específica por serotipo para cada bienio, agrupados por su relación con las



diferentes vacunas y por grupo de edad. Con respecto a 2007-2008, la incidencia por serotipos de la vacuna 13-valente disminuyó de forma estadísticamente significativa en todos los grupos de edad; en los menores de 45 años, el descenso se produce fundamentalmente en el bienio 2011-2012, mientras que en los mayores los descensos fueron sucesivos y aumentaron en el segundo bienio. La incidencia por serotipos no incluidos en la vacuna 13-valente se mantuvo estable en los dos bienios, en unas cifras semejantes a las de 2007-2008, lo que sugiere que el descenso de la incidencia de ENI observado durante el programa piloto puede atribuirse al efecto de la vacunación, y también que por ahora no hay ningún indicio de reemplazo de serotipos.

La incidencia de los serotipos incluidos en la vacuna 13-valente que no contiene la 7-valente reproduce el comportamiento del conjunto de los serotipos de la 13-valente, con un descenso en el primer bienio que se estabilizó en el segundo en los menores de 45 años y con descensos sucesivos en los mayores. Persiste aún una incidencia residual por los serotipos añadidos en la vacuna 13-valente en todos los grupos de edad, especialmente en los de 65 o más años.

## CASOS EVITADOS

Para estimar los casos evitados en los menores de 5 años se empleó como incidencia de referencia la observada en los niños blancos de los Estados Unidos antes de la vacuna 7-valente, que es como elegir unos de los valores más bajos del rango de variación de la verdadera incidencia de ENI. Sin embargo, para no sobreestimar el número de casos evitados (3), esta elección obliga a calcularlos no de manera directa sino a través de la efectividad vacunal global, calculada como  $1 - (\text{incidencia en el bienio} / \text{incidencia de referencia})$  (3) en Galicia respecto al periodo de referencia (Tabla 2).

La efectividad vacunal global alcanzada en el bienio 2011-2012 se situó en el 77% (IC95%: 63-86%) en los menores de 5 años (78% en los menores de 2 años y 77% en los de 2 a 4 años de edad), y en el segundo bienio se mantuvo en valores similares para esas edades: 77% (IC95%: 62-86%) (80% en los menores de 2 años y 72% en los de 2 a 4 años de edad).

Con estas efectividades y la incidencia prevacunal de referencia (niños blancos de los Estados Unidos) (3) en cada grupo de edad, los casos evitados ascienden, en los menores de 5 años, a 121 en 2011-2012 y a 115 en 2013-2014 (Tabla 2).

**Tabla 2. Incidencia (casos por 10<sup>5</sup> habitantes-año) prevacunal, casos esperados por bienio, efectividad vacunal en los menores de 5 años y casos observados en los de 5 y más años de edad por bienio, casos evitados por bienio y total del programa piloto por grupo de edad, y total sin corregir y corregido por motivos de corrección.**

Edad (años)	Incidencia prevacunal	Casos esperados		Efectividad vacunal		Casos evitados		
		2011-2012	2013-2014	2011-2012	2013-2014	2011-2012	2013-2014	Piloto
<2	133,0	119	111	0,78	0,80	93	89	181
2-4	27,7	37	37	0,77	0,72	29	27	55
<5	69,8	156	152	Casos observados		121	115	237
5-24	3,8	35	34	11	22	24	12	36
25-44	8,9	148	142	58	55	90	85	175
45-64	11,8	177	179	141	120	36	59	95
≥65	25,0	316	322	298	214	18	108	126
≥5	12,6	676	676	508	411	168	263	431
Total (sin corregir)						289	379	668
Corrección por falta de exhaustividad								
Motivo de corrección				Valor		Casos evitados con corrección		
De incluir a todos los laboratorios de Galicia				0,05		298	392	690
Estimando los diagnósticos en todos los lugares estériles				0,07 (2011-2012) 0,05 (2013-2014)		310	406	716
De utilizar cultivo y reacción en cadena de la polimerasa				0,30		403	528	931

Es mayor el número de casos evitados en las edades de 5 y más años (168 y 263, respectivamente, en el primero y el segundo bienios), calculados con las incidencias prevacunales y posvacunales observadas en Galicia.

Después de aplicar las correcciones necesarias para paliar la falta de exhaustividad derivada del sistema de vigilancia, el número de casos evitados en Galicia durante los 4 años del programa piloto por el efecto combinado de la vacunación infantil con las vacunas 7-valente y 13-valente alcanza los 931, asumiendo una sensibilidad del cultivo del 77% (que corresponde a una corrección del 30%).

De estos resultados puede derivarse que, partiendo de que el 80% de los casos de ENI que ocurrieron en el período 2007-2012 estaban ingresados,

y asumiendo que los ingresos evitados estarían en la misma proporción, se evitaron 745 ingresos por ENI, y con la letalidad observada por grupos de edad según el sistema de vigilancia promovida por los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos (*Active Core Bacterial Surveillance System, ABC*) se habrían evitado alrededor de 40 muertes en estos 4 años.

## APROXIMACIÓN A SU IMPACTO ECONÓMICO

### Impacto económico para el sistema sanitario en el bienio 2011-2012

La evaluación del impacto en salud del uso en el niño de la vacuna antineumocócica 13-valente durante los primeros 2 años del programa piloto se limitó a la ENI (2), porque la presencia de *S. pneumoniae* en un lugar habitualmente estéril es garantía suficiente para su catalogación. No ocurre lo mismo con las formas no invasivas, o aparentemente no invasivas, como la neumonía o la otitis media aguda (OMA), porque por diferentes motivos, en la práctica clínica habitual, no siempre se procura o no se consigue un diagnóstico etiológico de certeza. Este fue el motivo por el cual el impacto en salud del programa piloto en Galicia se determinó con la ENI y no con el conjunto de la enfermedad neumocócica, pero para proceder a una evaluación económica del impacto de la vacunación no puede prescindirse de las formas no invasivas, ya que suponen muchos más casos de enfermedad frente a los que presumiblemente la vacuna 13-valente es efectiva, como demostró su predecesora la vacuna 7-valente (4,5). Para incluirlas en la evaluación es necesario partir de una serie de asunciones, así como de otros elementos que componen esta aproximación a la evaluación del impacto económico del programa piloto.

Se consideran dos formas de enfermedad neumocócica en tres modos de presentación: la neumonía con ingreso hospitalario, la neumonía tratada en la comunidad (NTC) y la OMA, esta última sólo en los niños menores de 5 años. No se incluye la ENI porque las formas que cursan con neumonía ya se tienen en cuenta en el conjunto de las neumonías, y de las otras formas clínicas no es factible obtener una estimación fiable de su coste por caso.

Esta aproximación al impacto económico consiste en estimar el coste que supondrían los casos evitados de enfermedad neumocócica durante

los primeros 2 años del programa piloto y compararlo con el coste de la vacuna 13-valente administrada en ese tiempo. Los casos evitados son el resultado de sustraer a los casos esperados (los casos que habrían ocurrido en ese bienio de mantenerse las incidencias del periodo prevacunal) los casos realmente ocurridos en ese tiempo (casos observados).

Como se pretende comparar lo que pasó durante el estudio piloto con lo que habría acontecido de no haber vacunado, el periodo prevacunal será, por comparabilidad, el más próximo posible a los años del programa, pero anterior a que la cobertura infantil con la vacuna 7-valente pudiera inducir un efecto relevante, directo o indirecto. Por ello se emplearon los siguientes periodos: para los menores de 2 años, del año 2000 al 2003; para los de 2 a 4 años de edad, de 2002 a 2005; y para el resto de las edades, de 2005 a 2008 (1,3-6).

### *Neumonías con ingreso hospitalario*

Los datos proceden del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria, recogidos como ingresos en los hospitales del Sergas y Povisa con los códigos CIE-9MC 481 y 486 en primera posición diagnóstica, que se equipara a motivo de ingreso. El 481 remite a neumonía neumocócica y el 486 a neumonía por microorganismo no especificado, que puede interpretarse como desconocido y que puede incluir ingresos por neumonía neumocócica en los que no se identificó el neumococo. Para esta evaluación son básicos los ingresos con el código 481, pero no pueden eliminarse los 486, ya que explican el 70% de los ingresos por neumonía bacteriana en el periodo 2000-2012, por lo que se hará el estudio considerando las dos posibilidades, una limitada a los ingresos por 481 (alternativa I) y otra sumando los ingresos por 481 y 486 que podrían tener una causa neumocócica (alternativa II):

- Alternativa I: los ingresos prevacunales por 481 se estimaron con la tasa de ingreso por 481 (ingresos persona-año) en los diferentes grupos de edad (menos de 2 años, 2 a 4, 5 a 14, 15 a 39, 40 a 64, 65 a 69, 70 a 74, 75 a 79, 80 a 84 y 85 y más años de edad) observada en cada periodo prevacunal y aplicada a la población que residía en Galicia (IGE, padrón continuo) durante 2011-2012, y los ingresos posvacunales son los que ocurrieron en este bienio. Con ambos se calculó el número de casos (ingresos) evitados, y para calcular su coste se empleó el coste promedio de un ingreso por 481 en los hospitales del Sergas en el bienio 2011-2012 (2862 €) (Tabla 3).

**Tabla 3. Resultados globales de aproximación económica en Galicia durante el programa piloto en 2011-2012.**

Patología neumocócica	Casos esperados	Casos observados	Casos evitados	Coste unitario	Coste de los casos evitados
<b>Alternativa I: ingresos por 481 (código CIE-9MC)</b>					
Neumonía hospitalizada	3345	1309	2036	2862 €	5.827.382 €
Neumonía ambulatoria	4394	1351	3043	485 €	1.474.335 €
Otitis media aguda	9410	8469	941	235 €	220.776 €
Total					7.522.493 €
<b>Alternativa II: ingresos por 481 + 486 (códigos CIE-9MC)</b>					
Neumonía hospitalizada	6575	3850	2725	2862 €	7.801.114 €
Neumonía ambulatoria	7575	3636	3939	485 €	1.908.607 €
Otitis media aguda	9410	8469	941	235 €	220.776 €
Total					9.930.498 €
Coste de adquisición y distribución de vacunas					5.600.000 €
Ahorro alternativa I (coste casos evitados – coste vacunas)					1.922.492 €
Ahorro alternativa II (coste casos evitados – coste vacunas)					4.330.498 €

- Alternativa II: considera los ingresos por 481 más la fracción de ingresos por 486 que pueden ser de origen neumocócico. Para estimar la fracción de ingresos por 486 que podrían ser de origen neumocócico se partió del resultado de la revisión de historias clínicas de una muestra seleccionada al azar de 600 episodios de ingreso por 486, 300 del bienio 2007-2008 y los 300 restantes del bienio 2011-2012, en pacientes de 65 o más años de edad, que supusieron el 75% de los ingresos por 486 durante esos 2 años. La revisión investigó si se había realizado hemocultivo y detección de antígeno (Binax®), y en tal caso, su resultado. Un hemocultivo positivo para neumococo confirma el origen neumocócico de la neumonía, mientras que un resultado negativo no lo descarta. Entre los ingresos por 486 revisados no hubo ningún hemocultivo positivo para neumococo. Con Binax®, en ningún caso es suficiente para confirmar la etiología neumocócica, por problemas de especificidad, más acentuados en los niños. Según la ficha técnica (7), en los estudios de seguimiento realizados con casos ingresados por neumonía la especificidad de la prueba es

del 71% (IC95%: 59-80%) y la sensibilidad del 90% (IC95%: 60-98%). Con estos estimadores centrales de la especificidad y de la sensibilidad, y una prevalencia del código 481 en el conjunto de los ingresos por neumonía del 22% en el periodo 2000-2008 y del 13% en el bienio 2011-2012, se estimaron los valores predictivos de Binax<sup>®</sup> en los periodos prevacunal y posvacunal: en el periodo prevacunal, el valor predictivo positivo (VPP) fue del 47% y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 96%, y en el periodo posvacunal el VPP fue del 34% y el VPN del 98%. Al ser el VPP tan bajo en los dos periodos, los ingresos por 486 con Binax<sup>®</sup> positivo y hemocultivo negativo o no realizado se consideraron como de origen no neumocócico. También se descartaron, por los elevadísimos VPN en los dos periodos, los ingresos por 486 con Binax<sup>®</sup> negativo y hemocultivo negativo o no realizado. Así, los ingresos por 486 que podrían ser 481 se encontrarían en los que no se realizó hemocultivo ni Binax<sup>®</sup>, que supondrían el 48% (IC95%: 42-53%) de los ingresos por 486 en el bienio 2007-2008 y el 36% (IC95%: 30-41%) en el 2011-2012. Para estimar el número de posibles 481 en este subconjunto (48% y 36%) de ingresos por 486, se aplicó la fracción que los ingresos por 481 suponen en el conjunto de ingresos por neumonía bacteriana de etiología conocida (481-485), observada en los distintos grupos de edad en los periodos prevacunal y posvacunal. En ambos, la proporción que suponen los ingresos por neumonía neumocócica aumenta con la edad, del 53% al 82% en el periodo prevacunal y del 12% al 65% en el posvacunal en los menores de 2 años y en los mayores de 85 años, respectivamente.

### *Neumonías tratadas en la comunidad*

No hay datos de la frecuencia de NTC de origen neumocócico en Galicia y tampoco se encuentran muchos en la bibliografía. Existía información de la frecuencia de NTC de cualquiera etiología y estudios de la proporción atribuida al neumococo. Por eso se recurrió a una distribución por edades de la incidencia bien descrita en otra comunidad antes de la vacuna 7-valente (8), a la que se aplicó la fracción de posible etiología neumocócica procedente de otra referencia bibliográfica (27,5%) (9).

Este abordaje permite estimar la incidencia prevacunal; para la posvacunal, se asumió una *odds* de ingreso por neumonía (tasa de ingreso/tasa de NTC) constante en el tiempo y variable con la edad. Como se conoce la tasa de ingreso en la misma población y el mismo periodo que se empleó para estimar la incidencia de NTC (8), con esta tasa, corregida por la pro-

porción de ingresos por neumonía neumocócica empleada para estimar el número de ingresos en la alternativa II, y la tasa de NTC de presumible origen neumocócico, se calculó una *odds* de ingreso para cada uno de los grupos de edad considerados. Al aplicar esta *odds* de ingreso a los ingresos de las dos alternativas en los periodos prevacunales y posvacunales en cada grupo de edad, se obtuvo el número de NTC de presumible origen neumocócico en Galicia; con estos valores se calcularon los casos evitados, y su coste unitario (485 €) se tomó de la bibliografía (10).

### *Otitis media aguda en los menores de 5 años*

Tampoco se dispone de datos de OMA para Galicia en los periodos prevacunales y posvacunales, por lo que recurrimos a la incidencia prevacunales de nuestro entorno: un 18% de los niños habrían sufrido al menos un episodio de OMA antes de cumplir los 5 años de edad (11). La fracción de OMA de etiología neumocócica se encontraba entre el 30% y el 50% (10) de la que, en el conjunto de España en los años 1997-2009, el 78% estaba causada por serotipos cubiertos por la vacuna 13-valente (12).

En la OMA se empleó la cobertura de serotipos de la vacuna 13-valente porque no podemos partir de información propia sobre su posible impacto. Por ello se recurre a una reducción en la incidencia de OMA, del 10%, situada en la zona baja de variación observada con la vacuna 7-valente, y no se contempla aún el posible impacto a mayores debido a los serotipos de la 13-valente que no estaban cubiertos por la anterior vacuna, algunos de los cuales (19A, 3 y 6A) (12) se encuentran entre los principales causantes de OMA neumocócica.

De esta forma, se asume que en el periodo prevacunales el 18% de todos los niños menores de 5 años padecieron una OMA, que el 30% de ellas estuvieron causadas por neumococos y que el 78% de estos eran de serotipos incluidos en la vacuna. A este número se le resta el 10% para obtener los casos posvacunales, y con ambos se calcula el número de casos de OMA evitados, cuyo coste por caso (235 €) se toma de la bibliografía (13).

### *Impacto económico*

Si consideramos como coste del programa piloto la adquisición y la distribución de las vacunas en el sistema asistencial (5.600.000 €), sin tener en cuenta otros factores como pueden ser los gastos de la administración infantil de la vacuna 13-valente en los primeros 2 años (2011-2012), el coste estimado de los casos evitados es muy superior en cualquiera de las dos

alternativas consideradas. El impacto económico en estos 2 años es positivo, con un ahorro de 1.922.492 € en la alternativa I y de 4.330.498 € de considerarse de forma más realista los ingresos por neumonía por microorganismo no especificado, que podrían ser de origen neumocócico, además de los casos filiados por neumococo.

### Coste de la compra de la vacuna 13-valente

En este apartado se compara el gasto que supondría para Galicia la adquisición de vacuna 13-valente por iniciativa privada a través de las oficinas de farmacia con las coberturas existentes en 2010, frente al coste de adquisición y distribución de esta vacuna en los 4 años (2011-2014) del programa piloto.

En el escenario de compra por iniciativa privada hay que partir de que por esta vía se alcanzaron coberturas de vacunación antineumocócica del 67%. Presuponiendo que esta cobertura al menos se hubiera mantenido en los años del programa piloto y que cada pauta individual con vacuna 13-valente consta de cuatro dosis según ficha técnica, a un precio por dosis de venta en farmacia supondría un desembolso para la sociedad gallega de 16.350.275 €.

En la realidad del programa piloto con oferta gratuita de la vacuna a todos los niños de Galicia incluidos en la población diana, y con garantía de coberturas altas, la pauta de vacunación posibilita realizarla con tres dosis sin disminuir su protección. La Consejería de Sanidad, durante esos 4 años, al precio por dosis de vacuna 13-valente conseguido en el proceso público de compra, realizó un gasto de 12.061.701 € en su adquisición y distribución al sistema asistencial, logrando coberturas de vacunación superiores al 95%.

Comparando los dos escenarios, la realización del programa piloto, además de los beneficios en salud y su contribución a la equidad social ya comentados, aportó un ahorro a la sociedad gallega de 4.288.574 € en la compra de la vacuna, y todo ello con unas coberturas de vacunación de nuestros niños superiores en un 30% a la situación de partida.

## CONCLUSIONES

En resumen, podemos concluir que la realización en Galicia del programa piloto de vacunación antineumocócica aportó:



- Beneficios en salud, estimando que gracias a la vacunación se evitaron 931 casos de ENI, 745 ingresos y alrededor de 40 muertes, además de la importante disminución de otras enfermedades asociadas, como otras neumonías, otitis y sinusitis.
- Beneficios sociales, contribuyendo a la equidad del sistema sanitario público y con amplia aceptación entre la población y los profesionales sanitarios, como se deduce de las altas coberturas alcanzadas (100% para la primera dosis y 90% para las tres dosis).
- Beneficios económicos, con ahorros netos para el sistema sanitario público que van de casi 2.000.000 € en la opción más conservadora a más de 4.000.000 € en la más amplia, y de 4.288.574 € para la sociedad gallega.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DXIXSP. A enfermidade pneumocócica invasora en Galicia: 1998–2010. Boletín Epidemiolóxico de Galicia. 2012; XXIV (3). Disponible en: <http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG%20XXIV-3.pdf>
2. DXIXSP. A vacunación infantil coa VC-13 en Galicia: os catro anos do estudo piloto. Boletín Epidemiolóxico de Galicia. 2015; XXVII (3). Disponible en: [http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG\\_XXVII\\_3.pdf](http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG_XXVII_3.pdf)
3. DXIXSP. Impacto da vacunación antipneumocócica conxugada en Galicia nos de menos de 5 anos de idade. Boletín Epidemiolóxico de Galicia. 2012; XXIV (3). Disponible en: <http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG%20XXIV-3.pdf>
4. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369:155–63.
5. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics*. 2006;118:865–73.
6. DXIXSP. A vacunación infantil coa VC-13 en Galicia: dous anos de estudo piloto. Boletín Epidemiolóxico de Galicia. 2013; XXV (3). Disponible en: [http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG\\_XXV-3\\_20130730.pdf](http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG_XXV-3_20130730.pdf)
7. Binax Now®. Streptococcus pneumoniae antigen card. Package insert. Disponible en: <http://www.alere.com/us/en/product-details/binaxnow-streptococcus-pneumoniae.html>
8. Nelson JC. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine*. 2008;26:4947–54.
9. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein W, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004.

10. Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis.* 2012;12:283.
11. Garcés-Sánchez M, Díez-Domingo J, Álvarez de Labiada T, Planelles V, Graullera M, Baldo JM, et al. Epidemiología e impacto de la otitis media aguda en la Comunidad Valenciana. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:125-32.
12. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso MD, Giménez MJ, Robledo O, Granizo JJ. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. *BMC Infect Dis.* 2011;11:239.
13. Wolleswinkel-van den Bosch JH, Stolk EA, Francois M, Gasparini R, Brosa M. The health care burden and societal impact of acute otitis media in seven European countries: results of an Internet survey. *Vaccine.* 2010;28 (Suppl 6):G39-52.



# Situación epidemiológica de la enfermedad neumocócica invasora en la infancia en Barcelona (estudio BARCINO)

## INTRODUCCIÓN

En el año 2001 se comercializó por primera vez en nuestro país una vacuna conjugada antineumocócica en la que se incluían siete serotipos (4, 6B, 14, 9V, 18C, 19F y 23F). A pesar de que en otros países, entre ellos los Estados Unidos, esta vacuna contribuyó al descenso notable de la enfermedad neumocócica invasora (ENI), en España no pudo constatarse tal descenso por diferentes motivos, entre ellos una baja tasa de vacunación debido fundamentalmente a que no estuvo financiada en la mayoría de las comunidades autónomas. De hecho, en 2008, el grupo de Muñoz-Almagro (1) detecta un aumento de ENI en Barcelona y además observa un reemplazo por serotipos no vacunales; los serotipos 1, 19A, 7F y 3 son los causantes de la mayoría de los casos de ENI.

En el año 2009 se inició un estudio de vigilancia epidemiológica molecular de la ENI en población pediátrica en Cataluña.

En 2010 se comercializó en España una nueva vacuna conjugada anti-neumocócica en la que se añadían seis serotipos más (1, 5, 7F, 3, 6C y 19A) a los ya existentes, muchos de los cuales eran los que predominaban en ese momento.

El estudio BARCINO 1 se llevó a cabo entre los años 2007 y 2009, y estudió los casos de ENI en dos hospitales de Cataluña, mientras que el

estudio BARCINO 2 incluyó un tercer hospital y estudió la ENI entre los años 2012 y 2015.

## OBJETIVO

El objetivo era realizar un estudio prospectivo de casos y controles en pacientes menores de 5 años con ENI diagnosticados en los hospitales Vall d'Hebron y Sant Joan de Déu, de Barcelona, entre 2007 y 2009 (BARCINO 1), añadiendo un tercer hospital, Fundació Hospital de Nens de Barcelona, entre 2012 y 2015 (BARCINO 2).

Se definió ENI como el aislamiento o la detección de ADN de *Streptococcus pneumoniae* en cualquier líquido corporal habitualmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular u otros).

Este trabajo de investigación estuvo financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias y el Departament de Salut (Generalitat de Catalunya).

## RESULTADOS DEL ESTUDIO BARCINO 1

Durante el periodo 2007-2009 se pudieron registrar 319 casos de ENI. La forma clínica más frecuente fue la neumonía, con 254 casos (el 67% presentó un empiema y el 13% un derrame no complicado), seguida de la meningitis con 29 casos y de la bacteriemia con 25 casos (Fig. 1).

En cuanto a las presentaciones clínicas por edad, en la Figura 2 se observa que durante los primeros 6 meses de vida la bacteriemia es la forma

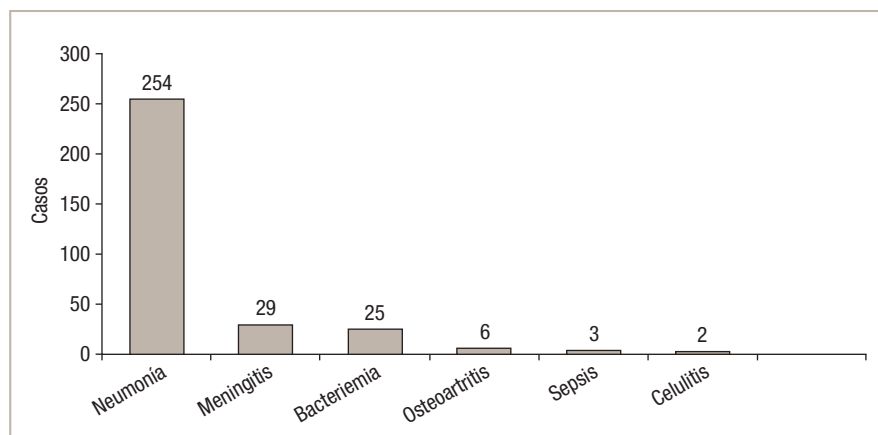


Figura 1. Formas clínicas de enfermedad neumocócica invasiva (2).

clínica más frecuente; entre los 7 y los 23 meses de edad es la neumonía la forma más frecuente, seguida de la meningitis; y en los niños entre 24 y 59 meses es claramente la neumonía la forma clínica predominante (2).

Respecto a los serotipos predominantes, el 1, el 19A y el 3 fueron los más frecuentes durante ese periodo (Fig. 3).

La vacuna heptavalente cubrió el 9% de los serotipos detectados durante este periodo, la decavalente cubrió el 40% y la trecevalente cubrió el 70%.

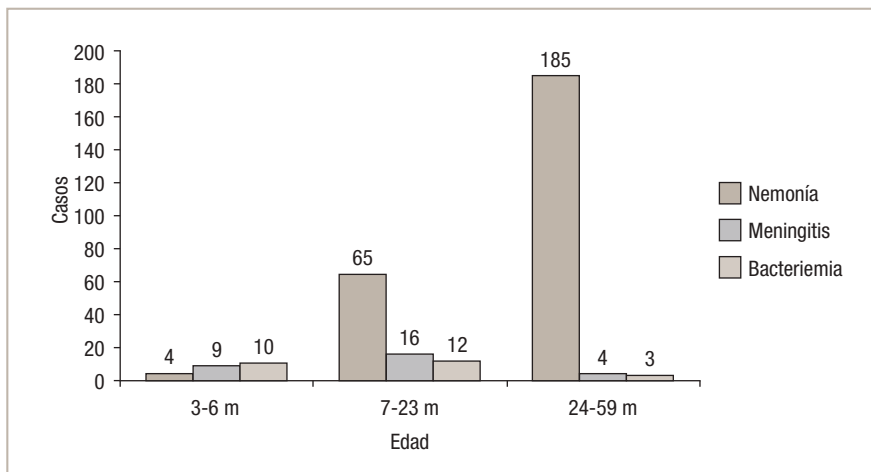


Figura 2. Formas clínicas de la enfermedad neumocócica invasora según la edad.

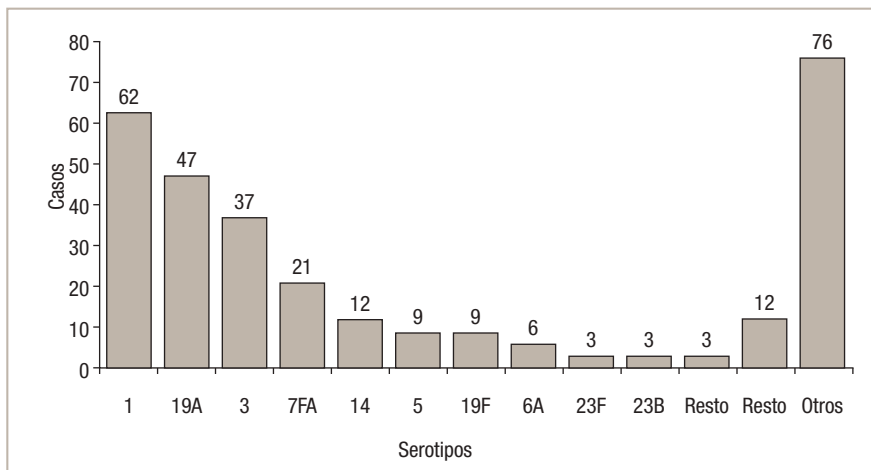


Figura 3. Distribución de serotipos.

## COMENTARIOS AL ESTUDIO BARCINO 1

- La neumonía es la forma clínica predominante, con un alto porcentaje deempiemas.
- Determinados serotipos no vacunales (1, 19A y 3) son los causantes de la mayoría de los casos de ENI durante el periodo de estudio.
- La vacuna heptavalente es efectiva contra los serotipos incluidos en ella.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO BARCINO 2

- Investigar la efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente durante los años 2012-2015.
- Describir las manifestaciones clínicas de la ENI durante los años 2012-2015.
- Determinar la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* en las diferentes formas clínicas de ENI.
- Describir los factores epidemiológicos asociados con la ENI tras la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.

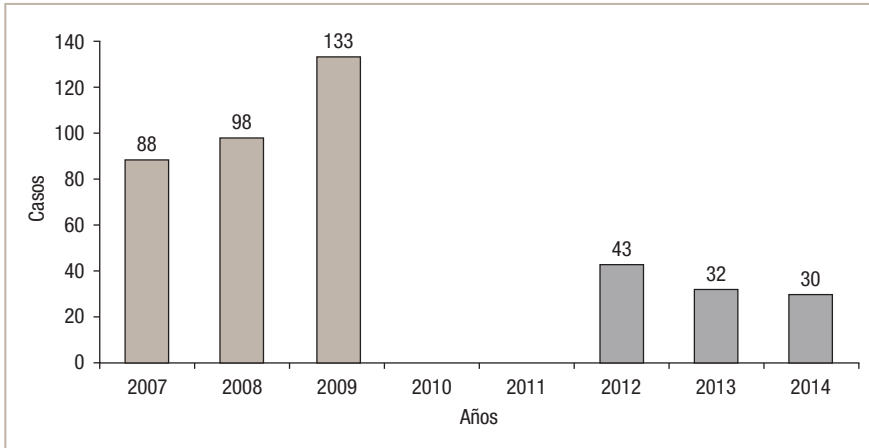
## RESULTADOS DEL ESTUDIO BARCINO 2

Como muestra la Figura 4, se objetiva un descenso marcado de la ENI, estimado en un 67%, en los casos diagnosticados en los hospitales Vall d'Hebron y Sant Joan de Déu.

No se observaron diferencias entre los casos y los controles en relación al tratamiento antibiótico previo, infecciones de vías respiratorias altas previas, presencia de hermanos, tabaquismo en la familia ni asistencia a colegio o guardería.

La cobertura vacunal de los casos y controles fue del 59,5%. En relación con la vacuna, el 38% de los casos habían recibido al menos alguna dosis de vacuna 13-valente, mientras que este porcentaje asciende al 58% en el caso de los controles. Durante el último periodo, 2014-2015, la cobertura vacunal subió hasta el 63%, globalmente en casos y controles.

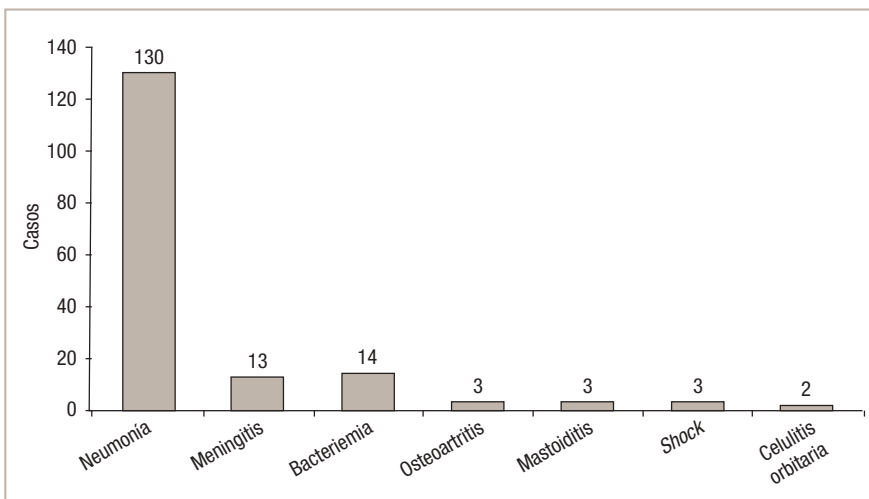
El número de casos de ENI registrados durante el periodo 2012-2015 fue de 168, de los cuales 61 pacientes eran menores de 2 años, 62 tenían entre 2 y 5 años, y 45 tenían más de 5 años.



**Figura 4.** Casos de enfermedad neumocócica invasora en niños de 3 meses a 5 años de edad en los hospitales Vall d'Hebron y Sant Joan de Déu.

En cuanto a los diagnósticos clínicos, siguió siendo la neumonía la forma clínica predominante, tal como puede verse en la Figura 5. De los 130 pacientes con neumonía, en el 23% el diagnóstico era de neumonía necrotizante y el 58% presentó empiema.

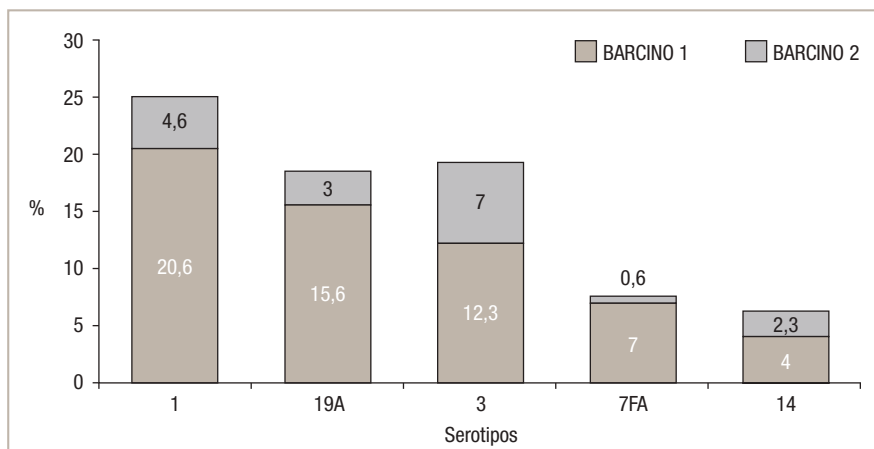
Respecto a los serotipos obtenidos, de los 147 que se pudo serotipificar, 107 (73%) estaban incluidos en la vacuna 13-valente, siendo los más frecuentes el 1, el 3 y el 19A.



**Figura 5.** Diagnósticos clínicos de enfermedad neumocócica invasora (N = 168).



Se produjo una variación de los serotipos, en porcentaje, entre los dos periodos (BARCINO 1 y BARCINO 2), como puede verse en la Figura 6. Se observa una disminución marcada de los serotipos 1, 19A y 7FA, y no tan marcada de los serotipos 3 y 14.



**Figura 6.** Variación de los serotipos (en porcentaje) entre los dos periodos (BARCINO 1 y BARCINO 2).

Se registraron seis fallos vacunales completos, cinco de ellos por el serotipo 3 y uno por el 19A. También se registraron tres fallos tras la primovacunación, por los serotipos 19A, 3 y 6B.

## CONCLUSIONES

- Se ha observado una disminución global en la incidencia de ENI tras la introducción de la vacuna conjugada 13-valente, sobre todo de la producida por los serotipos 1 y 19A.
- La neumonía fue la principal manifestación clínica en ambos periodos (79,5% y 80%).
- No se está observando un reemplazo de serotipos.
- Se constatan algunos casos de fallo vacunal, relacionados principalmente con el serotipo 3.
- Es preciso continuar con el seguimiento para comprobar si la disminución de la ENI es la misma para todos los serotipos.

## PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO BARCINO

- Hospital Sant Joan de Déu: C. Muñoz-Almagro, J.J. García-García, M. Fernández de Sevilla, J. Martínez, C. Esteva y L. Selva.
- Hospital Universitari Vall d'Hebron: F.A. Moraga Llop, G. Codina, M. Campins, S. Uriona, A.M. Planes y S. González.
- Hospital de Nens de Barcelona: A. Díaz-Conradi.
- Departament de Salut: P. Ciruela, J. Batalla, N. Cardeñosa, S. Hernández, C. Izquierdo y S. Lafuente.
- Universitat de Barcelona: A. Domínguez y L. Salleras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz-Almagro C, Jordán I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174-82.
2. Fernández de Sevilla M, García-García JJ, Esteva C, Moraga F, Hernández S, Selva L, et al. Clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Spain in the era of heptavalent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:124-8.



# Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el adulto. Resultados del estudio CAPITA

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones neumocócicas son una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad neumocócica constituye una de las diez principales causas de muerte, y representa, particularmente en los países de baja renta, el 40% de los 2,6 millones de muertes anuales por infección respiratoria aguda en niños menores de 5 años, con una cifra de más de un millón de fallecimientos. Los niños menores de 2 años son los que tienen una tasa de incidencia más alta de enfermedad neumocócica invasora (ENI), seguidos de los adultos mayores de 64 años. Aunque la enfermedad neumocócica es más frecuente en los niños, su letalidad en los ancianos es mayor, entre el 20% y el 40%, a pesar del tratamiento antibiótico adecuado (Fig. 1). En Cataluña, según un estudio realizado en Tarragona por Vila Córcoles et al., la tasa de incidencia de ENI en el periodo 2006-2009 oscilaba entre 26,3 casos por 100.000 habitantes en los niños menores de 14 años, 12,2 casos por 100.000 habitantes en adultos de 15 a 64 años, y 59,6 casos por 100.000 habitantes en los mayores de 64 años (Tabla 1).

La infección neumocócica continúa siendo la primera causa de neumonía comunitaria que requiere hospitalización. Se considera, además, que una buena proporción de las neumonías comunitarias de causa desconoci-

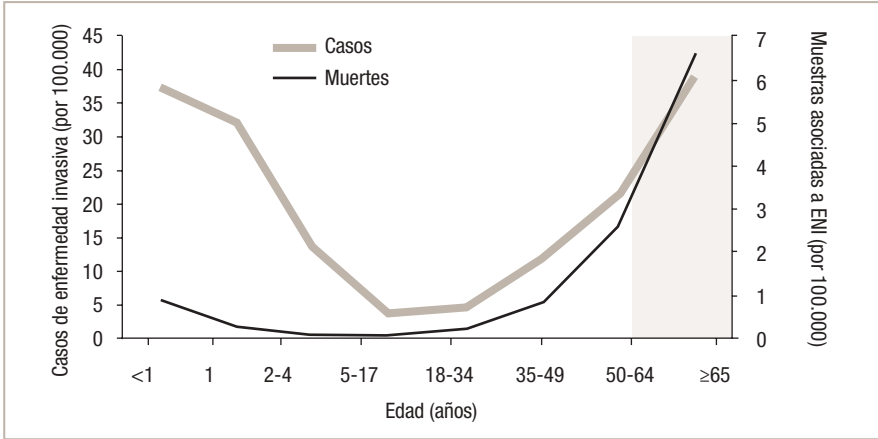


Figura 1. Incidencia y letalidad de la enfermedad neumocócica invasora en los Estados Unidos (ABCs, 2009).

**Tabla 1. Incidencia de enfermedad neumocócica invasora según el grupo de edad y el tipo de presentación clínica, en la región de Tarragona (2006-2009) (Vila Córcoles, et al.).**

Grupo de edad	≤14 años	15-64 años	≥65 años
	n TI (IC95%)	n TI (IC95%)	n TI (IC95%)
Neumonía	15 7,2 (2,0-18,4)	44 4,6 (2,3-8,2)	54 28,0 (15,3-47,0)
Empiema	5 2,4 (0,1-13,4)	7 0,7 (0,1-2,5)	3 1,6 (0,1-8,9)
Meningitis	2 1,0 (0,1-5,6)	5 0,5 (0,1-2,8)	6 3,1 (0,4-11,2)
Bacteriemia primaria	33 15,8 (6,8-31,1)	55 5,8 (3,2-9,8)	50 25,9 (13,8-44,3)
Otros síndromes*	0	5 0,5 (0,11-2,2)	2 1,0 (0,1-5,6)
Total ENI	55 26,3 (14,4-44,3)	116 12,2 (8,2-17,6)	115 59,6 (40,0-85,8)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; TI: tasas de incidencia expresadas por 100.000 personas/año.  
\* Incluye dos casos de artritis, dos peritonitis, dos pielonefritis y un absceso muscular.

da se deben a *Streptococcus pneumoniae*. Entre el 70% y el 90% de los casos de bacteriemia neumocócica se asocian a neumonía, y un 5% a 10% a meningitis; con menos frecuencia se asocian a sinusitis, artritis, peritonitis o endocarditis.

**Tabla 2. Incidencia y riesgo de enfermedad neumocócica invasora en adultos con patología de base en los Estados Unidos (Kyaw, et al.).**

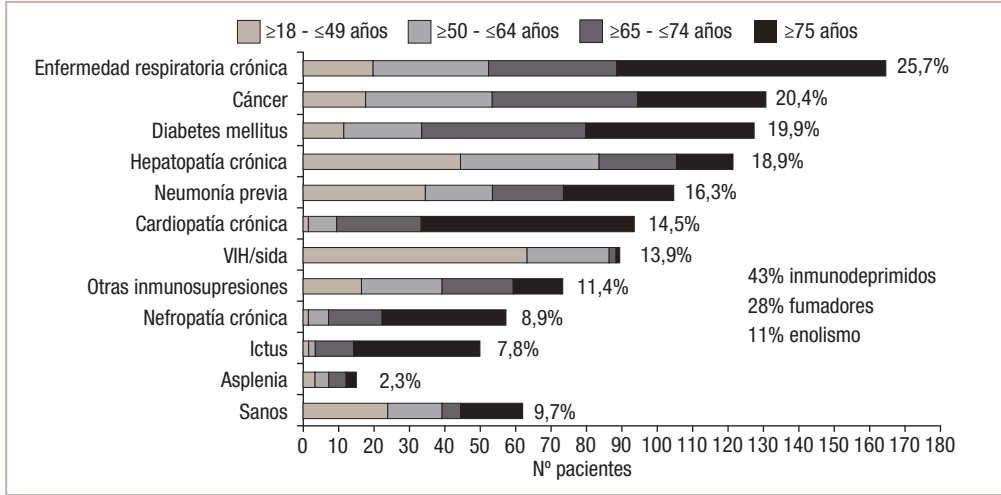
	TI	OR (IC95%)	ORa (IC95%)
Sanos	8,8	1	1
Tumor sólido	300,4	32,2 (7,8-132,2)	22,9 (11,9-44,3)
Tumor hematológico	503,1	52,2 (7,9-345,6)	38,3 (15,9-92,2)
Enfermedad cardiaca crónica	93,7	10,4 (3,6-30,6)	6,4 (3,7-10,9)
Enfermedad respiratoria crónica	62,9	6,9 (1,7-28,1)	5,6 (3,2-9,9)
Diabetes mellitus	51,4	5,8 (1,6-21,0)	3,4 (1,8-6,4)
Infección por VIH/sida	422,9	48,8 (7,9-302,3)	48,4 (24,8-94,6)
Enolismo	100,4	11,5 (2,2-60,8)	11,4 (5,9-21,9)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; ORa: OR ajustada; TI: tasa de incidencia por 100.000 habitantes; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En España, la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en las personas mayores de 64 años oscila alrededor de 14 casos por 1000 personas-año, y hasta el 75% requieren hospitalización en este grupo de edad. La letalidad oscila entre el 1% en los casos atendidos en atención primaria, el 5,7% al 14% en los que requieren hospitalización y hasta un 50% en los que ingresan en la unidad de cuidados intensivos.

Las personas con ciertas enfermedades de base tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones neumocócicas y de padecer formas más graves y complicaciones. El principal grupo de riesgo son los individuos con inmunodeficiencias de cualquier tipo y aquellos con asplenia anatómica o funcional, aunque también afecta a personas inmunocompetentes con enfermedades que requieren cuidados médicos continuados. En este último grupo se incluyen los sujetos con afecciones crónicas cardiovasculares, respiratorias, hepáticas, renales y metabólicas.

La incidencia de ENI en los adultos sanos es de 8,8 casos por 100.000 personas-año, pero esta cifra aumenta hasta tasas de 51 por 100.000 en adultos con diabetes, 63 por 100.000 en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, 94 por 100.000 en los afectados de enfermedad cardiaca crónica y 100 por 100.000 en personas con enolismo (Tabla 2). Los pacientes inmunodeprimidos son los de mayor riesgo, con tasas de 300 casos por 100.000 en los afectados de tumores sólidos, 423 por 100.000 en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y 503 por 100.000 en los que padecen neoplasias hematológicas.



**Figura 2.** Factores de riesgo de los pacientes con enfermedad neumocócica invasora incluidos en el estudio ODIN (España, 2010-2013).

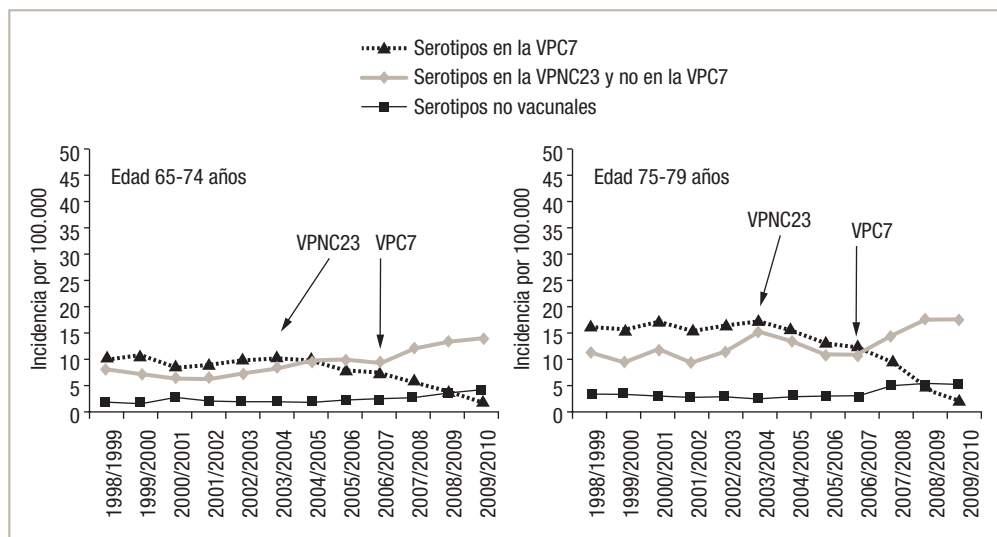
El tabaquismo es también un factor de riesgo importante de ENI. Según un estudio realizado por Nuorti et al., la ENI se asoció de manera significativa con el consumo de tabaco, con una *odds ratio* (OR) de 4,1 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2,4-7,3) y un riesgo atribuible del 51%. En un estudio realizado en nuestro país por Almirall et al., el tabaquismo como factor de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad mostró una OR de 1,48 (IC95%: 1,14-1,86) en los fumadores de más de 180 paquetes/año.

El estudio ODIN, prospectivo y multicéntrico (realizado en nueve centros hospitalarios españoles), que analiza 637 casos de ENI diagnosticados en el periodo 2010-2013, muestra que el 50% de los pacientes eran mayores de 50 años y el 90% tenían factores de riesgo. La inmunosupresión fue el principal factor de riesgo (43%), seguida del tabaquismo (28%) y el enolismo (11%) (Fig. 2). El 56% de los casos estuvieron producidos por serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VPC13).

En la última década se ha realizado un importante progreso en la prevención de estas infecciones. Hasta hace pocos años sólo se disponía de una vacuna antineumocócica no conjugada 23-valente (VPNC23), eficaz únicamente a partir de los 2 años de edad y sin capacidad de inducir memoria inmunitaria. Desde el año 2000 están disponibles además vacunas conjugadas, que pueden administrarse desde los 2 meses de edad, con un excelente perfil de eficacia y seguridad.

Las vacunas antineumocócicas clásicas, no conjugadas, utilizadas principalmente en adultos, han sido controvertidas y no han alcanzado grandes coberturas en la mayoría de los países por una serie de limitaciones: no son inmunógenas en los niños menores de 2 años, la duración de la inmunidad vacunal es corta (5-10 años), inducen el fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporrespuesta con las revacunaciones, no confieren memoria inmunitaria y no influyen en la colonización nasofaríngea.

Algunos programas de vacunación sistemática con VPNC23, como el llevado a cabo en Australia, han obtenido resultados sobre el impacto de esta vacuna en la reducción de la ENI en la población mayor de 64 años. Al comparar las tasas específicas por edad en el periodo prevacunacional y después de la implantación del programa, se observó una reducción del 36% en la incidencia de ENI en este grupo de edad. A partir de estos datos, se estima que la efectividad de la vacuna oscila entre el 71% (IC95%: 54-82) y el 79% (IC95%: 14-96). Un estudio realizado en el Reino Unido con el objetivo de evaluar el impacto del programa de vacunación sistemática de las personas mayores de 64 años ha mostrado una efectividad global del 24% (IC95%: 10-36), que llega hasta el 48% (IC95%: 32-60) en los primeros 2 años tras la vacunación, pero que disminuye progresivamente a partir de entonces. El estudio no muestra ningún impacto de la vacunación en las personas con enfermedades de base ni en los mayores de 75 años (Fig. 3 y Tabla 3).



**Figura 3.** Impacto y efectividad de la vacuna antineumocócica no conjugada 23-valente frente a la enfermedad neumocócica invasora en personas mayores de 64 años en Inglaterra y Gales (Andrews NJ, et al.).



**Tabla 3. Impacto y efectividad de la vacuna antineumocócica no conjugada 23-valente frente a la enfermedad neumocócica invasora en personas mayores de 64 años en Inglaterra y Gales (Andrews, et al.).**

- EV global = 24% (IC95%: 10-36)
  - 48% (IC95%: 32-60) 2 años tras la vacunación
  - 21% (IC95%: 3-36) entre 2 y 5 años después
  - 15% (NS)  $\geq 5$  años
- EV en Inmunocompetentes con enfermedad de base  $\geq 65$  años: NS
  - 9% (IC95%: – 9-41)
- EV en inmunodeprimidos  $\geq 65$  años: NS
  - 22% (IC95% : – 5-42)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativo.

## VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE

La tecnología de conjugación ha demostrado inducir en el sujeto vacunado una respuesta inmunitaria dependiente de las células T, que permite mejorar la respuesta y generar memoria inmunitaria, en comparación con las vacunas de polisacáridos no conjugadas. Las vacunas antineumocócicas conjugadas generan respuestas de anticuerpos (IgA) en las mucosas, y con ello disminuyen la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna, con lo cual se consigue una disminución de la circulación de neumococos y por tanto de nuevos portadores, produciendo inmunidad de grupo.

El impacto de la vacuna conjugada en los Estados Unidos, donde se incluyó en el calendario vacunal en enero de 2001, ha sido muy importante, con una marcada disminución de la incidencia de ENI en los niños menores de 2 años, pero también en los mayores de esa edad y en los adultos, a consecuencia de la inmunidad de grupo que induce y por la reducción del número de portadores nasofaríngeos de los serotipos vacunales.

La posibilidad de utilizar las vacunas conjugadas en el adulto abre expectativas importantes en la mejora de la prevención de la enfermedad neumocócica en estos grupos de edad. El 27 de octubre de 2011, la Agencia Europea de Medicamentos autorizó la VPC13 para la inmunización activa de adultos de edad igual o superior a 50 años para la prevención de las formas invasoras de infección neumocócica. La Food and Drug Administration de los Estados Unidos la autorizó el 30 de diciembre de 2011, también para adultos a partir de los 50 años de edad. En mayo de 2013 se ha autorizado su uso también para adultos menores de 50 años.

## Composición

La VPC13 contiene polisacáridos capsulares de 13 serotipos de *S. pneumoniae*: 4, 6A (no incluido en la VPNC23), 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 7F y 19A. Contiene 2,2  $\mu\text{g}$  de cada uno de ellos, excepto del 6B, que incluye 4,4  $\mu\text{g}$ . Es una vacuna conjugada con proteína diftérica CRM197, adsorbida en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio).

## Inmunogenicidad

La autorización de la VPC13 en adultos se ha basado en la comparación de las medias geométricas del título (GMT) de anticuerpos con actividad opsonofagocítica (OPA) (mejor medida de la capacidad funcional de los anticuerpos protectores) inducidos por la VPC13 y la VPNC23.

Los ensayos clínicos han incluido más de 5000 adultos mayores de 50 años sanos o con enfermedades crónicas no inmunodepresoras (cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica). Estos estudios, diseñados de acuerdo con los organismos reguladores de las agencias evaluadoras de medicamentos, han demostrado que la VPC13 induce una respuesta inmunitaria funcional superior a la de la VPNC23 para ocho a diez de los serotipos comunes incluidos y para el 6A. Los títulos de anticuerpos tras la vacunación se correlacionan inversamente con la edad del vacunado.

Para analizar la posible influencia de la vacunación previa con VPNC23 se compararon las respuestas inmunitarias inducidas por la VPC13 y por la VPNC23 en un ensayo realizado con adultos mayores de 70 años que habían recibido una dosis única de VPNC23 al menos 5 años antes. Se asignó a los sujetos a recibir una dosis única de VPC13 o de VPNC23. Las GMT OPA inducidas por la VPC13 fueron superiores, de manera estadísticamente significativa, para 10 de los 12 serotipos comunes y para el 6A. La administración de otra dosis de VPC13 un año después a los sujetos del estudio anterior permitió observar que no se producía tolerancia inmunitaria en aquellos que habían recibido primero la vacuna conjugada. Las personas que el año anterior habían recibido la VPNC23 presentaron GMT OPA inferiores tras la revacunación con VPC13. Los resultados de este estudio confirman el efecto negativo de la VPNC23 sobre la respuesta posterior a la vacuna conjugada, lo que permite concluir que, en caso de estar indicada la administración secuencial de ambas vacunas, siempre deberá administrarse en primer lugar la vacuna conjugada.

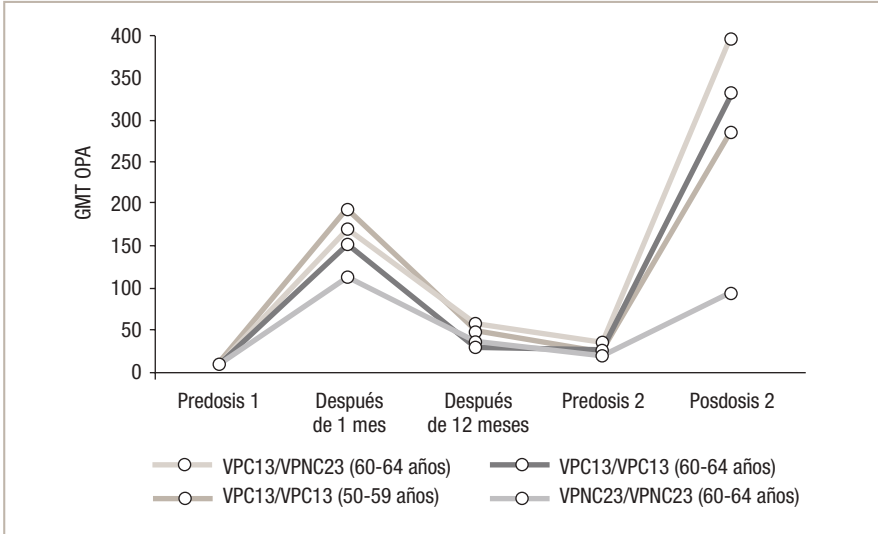


Figura 4. Cinética de anticuerpos OPA prevacunación y posvacunación (1 mes, 3-4 años) para el serotipo 1 según diferentes pautas vacunales (Paradiso).

Otro estudio realizado para evaluar la respuesta inmunitaria a una segunda dosis de VPC13 o de VPNC23, 3 o 4 años después de la primera dosis, mostró que la administración previa de VPC13 incrementa la respuesta inmunitaria a dosis subsiguientes de VPC13 o de VPNC23 para siete de los 13 serotipos comunes, en comparación con la primovacunación con VPNC23, y no es inferior para los seis restantes. Por el contrario, la administración previa de VPNC23 se asocia a una respuesta disminuida a las dosis siguientes de vacuna. Los resultados son similares para el resto de los serotipos (Fig. 4). Estas observaciones permiten concluir que la administración inicial de VPC13 genera una memoria inmunitaria que potencia la respuesta a una segunda dosis de vacuna (VPC13 o VPNC23), es decir, induce un efecto *booster*, hecho que no se observa con la vacunación inicial con vacuna no conjugada.

Se han realizado estudios sobre la inmunogenicidad y la seguridad de la VPC13 en sujetos infectados por el VIH que habían sido vacunados previamente con al menos una dosis, con buenos resultados.

#### Eficacia. Estudio CAPITA

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico de fase III con VPC13 (estudio CAPITA), realizado en Holanda en adultos mayores

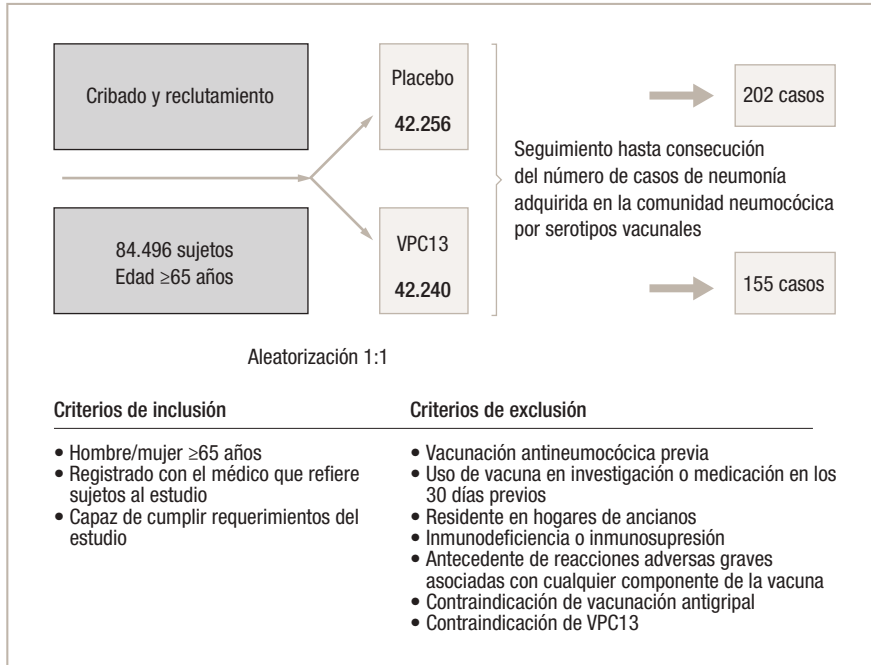


Figura 5. Diseño del estudio CAPITA (Bonten, et al.).

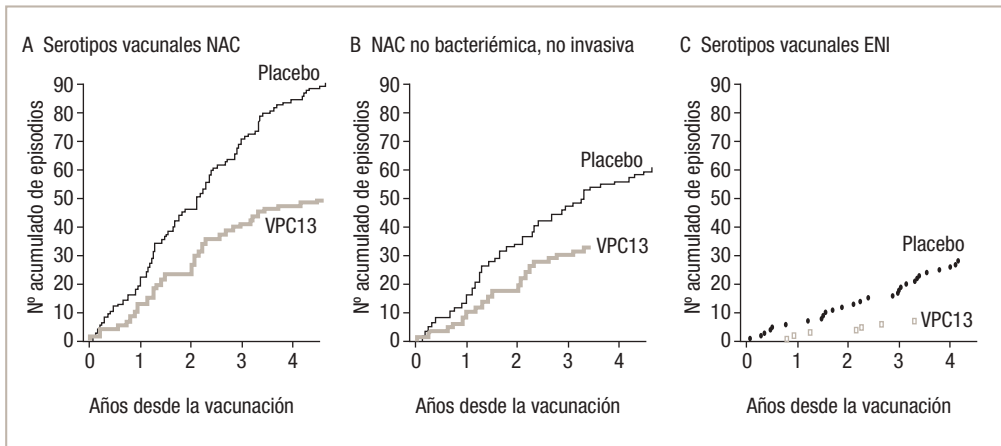
de 65 años, que incluye más de 85.000 personas. En la Figura 5 se muestran los criterios de inclusión y exclusión del estudio. El objetivo primario fue analizar la eficacia de la vacuna para la prevención de la neumonía, y el objetivo secundario, su eficacia frente a la ENI. La eficacia vacunal por protocolo para el primer episodio de neumonía comunitaria por serotipos vacunales fue del 45,56% (IC95%: 21,8-62,4), del 45,0% (IC95%: 14,2-65,3) para la neumonía no bacteriémica por serotipos incluidos en la vacuna, del 30,56% (IC95%: 9,75-46,74) para la neumonía neumocócica por serotipos vacunales, no vacunales y no tipificables, y del 75% (IC95%: 41,4-90,7) para el primer episodio de ENI por serotipos incluidos en la vacuna. La eficacia, especialmente en la prevención de la ENI, fue mayor en los sujetos de menor edad (84,2% en los menores de 75 años y 50,0% en los de edades comprendidas entre los 75 y los 85 años) (Tabla 4). No se observó pérdida de eficacia vacunal durante los primeros 4 años de seguimiento (Fig. 6).

Se están realizando ensayos clínicos de eficacia con la VPC13 en pacientes receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos y en enfermos con drepanocitosis.

**Tabla 4. Eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el estudio CAPITA.**

Endpoint	Eficacia vacunal	IC95,2%	p
ENI por STV	75%	(41,4-90,8)	<0,001
NAC bacteriémica y no bacteriémica por STV	45,6%	(21,8-62,5)	<0,001
NAC no bacteriémica por STV	45%	(14,2-65,3)	0,007
ENI por cualquier serotipo	51,8%	(22,4-70,7)	0,004
NAC confirmada por cualquier serotipo	30,6%	(9,8-46,7)	0,008
NAC no bacteriémica por cualquier serotipo	24,1%	(-5,70-45,80)	0,11

ENI: enfermedad neumocócica invasora; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; STV: serotipos incluidos en la vacuna 13-valente.



**Figura 6.** Estudio CAPITA. Análisis acumulado de los episodios de neumonía y de enfermedad neumocócica invasora en los 4 años siguientes a la vacunación.

Al igual que ocurre con otras vacunas conjugadas, la VPC13 genera protección comunitaria. Según datos de los Estados Unidos, de vigilancia poblacional del Active Bacterial Core Surveillance, la vacunación sistemática infantil con VPC13 ha generado reducciones significativas de la ENI en todos los grupos de edad: a los 3 años de la introducción de la vacuna, y para cinco serotipos exclusivos de la VPC13, la reducción ha sido del 93% en los niños menores de 5 años y del 58% en las personas mayores de 65 años. Así mismo, se ha estimado que, en los primeros 3 años tras la introducción de la VPC13, probablemente se han evitado 20.000 casos de ENI en adultos y alrededor de 2900 fallecimientos.

## Pauta vacunal

La pauta de administración en adultos es de una única dosis por vía intramuscular. Sólo los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos deberán recibir tres dosis de VPC13 con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis, y una dosis de VPNC23 a los 12 meses de la última dosis de VPC13. En los pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped crónica debe considerarse la administración de una cuarta dosis de VPC13.

Los pacientes no vacunados previamente con VPNC23 deberán recibir una dosis de VPC13, seguida de una dosis de VPNC23 transcurridas 8 semanas. Las personas incluidas en los grupos de mayor riesgo (inmunodeprimidos y pacientes con asplenia anatómica o funcional) deberán revacunarse con una segunda dosis de VPNC23 5 años más tarde. Las personas con implantes cocleares o fístulas de líquido cefalorraquídeo no necesitan recibir ninguna dosis adicional de VPNC23 hasta los 65 años de edad.

Los adultos previamente vacunados con VPNC23 deberán recibir una dosis de VC13 con un intervalo mínimo de 1 año desde la vacunación con VPNC23.

En la Tabla 5 se muestran las pautas y los intervalos de administración de ambas vacunas.

La vacuna puede administrarse simultáneamente con la vacuna antigripal inactivada.

**Tabla 5. Recomendaciones de utilización de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en adultos, según indicación médica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Higiene y Salud Pública.**

Condición médica	Adultos no vacunados previamente	Adultos vacunados con una o más dosis de VPNC23
Inmunodeprimidos	VPC13 (1 dosis)	VPC13 (1 dosis)
Asplenia	+	
Fístulas de líquido cefalorraquídeo	VPNC23 (1 dosis)	Intervalo entre VPNC23 y VPC13 $\geq 1$ año
Implantes cocleares	Intervalo $\geq 2$ meses	
Inmunocompetentes con condición médica subyacente u otra indicación	VPC13 (1 dosis)	VPC13 (1 dosis)  Intervalo entre VPNC23 y VPC13 $\geq 1$ año

**Tabla 6. Recomendaciones de vacunación antineumocócica (VPNC23/VPC13) según grupos de riesgo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.**

Grupos de riesgo	Pauta recomendada	Intervalo entre vacunas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeprimidos</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23*	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23*	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otras neoplasias</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23*	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por VIH</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23*	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23*	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento inmunosupresor**</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23*	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasplante de progenitores hematopoyéticos</li> </ul> </li> </ul>	3 dosis VPC13 + VPNC23*	0, 1, 2, 6-12 meses
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasplante de órgano sólido</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23*	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asplenia anatómica o funcional</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23*	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personas inmunocompetentes con las siguientes patologías:</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fístula de líquido cefalorraquídeo</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Portadores de implante coclear</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de ENI confirmada</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosis hepática</li> </ul> </li> </ul>	VPC13 + VPNC23	Al menos 8 semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiovascular crónica</li> </ul> </li> </ul>	VPNC23***	–
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad pulmonar crónica</li> </ul> </li> </ul>	VPNC23***	–
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul> </li> </ul>	VPNC23***	–
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatopatía crónica</li> </ul> </li> </ul>	VPNC23***	–
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcoholismo</li> </ul> </li> </ul>	VPNC23***	–
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personas ≥65 años de edad</li> </ul>	VPNC23	–

ENI: enfermedad neumocócica invasora; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

\*Revacunación con VPNC23 al menos 5 años después.

\*\*Incluye tratamientos con corticosteroides a dosis inmunosupresoras o con agentes biológicos.

\*\*\*Revacunación con VNP23 a partir de los 65 años, siempre que hayan transcurrido más de 5 años desde la dosis anterior.

## Indicaciones de vacunación

En junio de 2012, el Advisory Committee on Immunization Practices de los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos publicó las primeras recomendaciones para la utilización de la VPC13 en adultos,

que incluyen los siguientes grupos de pacientes: inmunodeprimidos por cualquier causa, asplenia congénita o adquirida, drepanocitosis y otros tipos de hemoglobinopatías, fistulas de líquido cefalorraquídeo y portadores de implantes cocleares. Recientemente se ha incluido también la indicación sistemática de esta vacuna para todas las personas mayores de 64 años.

En España, según el último documento del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, las indicaciones de la vacuna VPC13 en adultos financiadas por el Sistema Nacional de Salud se muestran en la Tabla 6.

Diversas sociedades científicas y grupos de trabajo en nuestro país han elaborado documentos de consenso sobre las indicaciones de esta vacuna, que amplían la recomendación a todos los pacientes con enfermedades crónicas de riesgo de enfermedad neumocócica (Tabla 5).

## BIBLIOGRAFÍA

- Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008;31:1274-84.
- Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30:6802-8.
- Andrews RM, Counahan ML, Hogg GG, McIntyre PB. Effectiveness of a publicly funded pneumococcal vaccination program against invasive pneumococcal disease among the elderly in Victoria, Australia. *Vaccine*. 2004;23:132-8.
- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *New Engl J Med*. 2015;372:1114-25.
- Campins M. Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente. *Vacunas*. 2014;15(Supl 1): 102-7.
- CDC. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. The pink book. 11th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2009.
- CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2012;61:815-9.
- Domínguez A, Salleras L, Fedson D, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia: a case control study. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1250-7.
- Ficha técnica Prevenar 13. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf)
- Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011;29:412-6.



- Glesby M, Brinson C, Greenberg R. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in VIH+ adults with prior 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. En: 20th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Atlanta, EE.UU.; 2013.
- Grupo de trabajo de vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo\\_Gruposriesgo.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf)
- Jackson L, Gurtman A, Van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) enhances the response to subsequent PCV13 and 23-valent pneumococcal polysaccharide (PPSV23) vaccinations in adults 50 years and older. Published at the 49th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA). Boston, USA, October 20-23, 2011.
- Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31:3585-93.
- Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine*. 2013;31:3577-84.
- Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1328-38.
- Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005;192:377-86.
- Lexeu CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294:2043-51.
- Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29:9127-31.
- Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Sys Rev*. 2013; 1:CD000422.
- Moore M, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:301-9.
- Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: an open-labeled randomized study. *Vaccine*. 2015;33:327-32.

- Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med.* 2000;342:681-9.
- Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, Rodríguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq 60$  years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis.* 2014;58:909-17.
- Paradiso PR. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis.* 2012;55:259-64.
- Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions. *Rev Esp Quimioterap.* 2013;26:232-52.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.
- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto por indicación médica. *Medicina Preventiva.* 2012;XVIII:1-33. Disponible en: [http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/Recom\\_Vac\\_Antineumococica\\_SEMPSPH.pdf](http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/Recom_Vac_Antineumococica_SEMPSPH.pdf)
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2014;63:822-5. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6337.pdf>
- U. S. Food and Drug Administration. Approval Letter, Prevnar13. December 30, 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm285434.htm>
- Vila-Córcoles A, Salsendi-Serrano E, Ochoa-Gondas O, Aguirre-Chavarria C, Ultrera-Aponte J, Guzmán-Avalos J. Incidencia y letalidad de infecciones neumocócicas invasivas en la región de Tarragona, 2006-2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:186-9.
- World Health Organization (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *WER Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:373-84.



---

**Vacunas no financiadas:  
vacunación selectiva  
o sistemática**

---



# Vacunación antigripal en España. ¿Debería plantearse la vacunación universal?

## INTRODUCCIÓN

La gripe sigue siendo una enfermedad infravalorada e infradiagnosticada en la infancia, con una percepción aún mayoritaria, tanto por el personal sanitario como por la población general, de escaso impacto en cuanto a su morbilidad en la población infantil. No obstante, esta percepción está muy lejos de ser cierta. En Europa, cada año entre el 10% y el 45% de los niños y entre un 5% y un 10% de los adultos desarrollan síntomas de gripe. En un porcentaje variable, entre el 5% y el 25% de los casos, se presentan complicaciones como otitis media aguda (OMA), bronquitis y neumonías. Los niños infectan a sus familiares y a otros niños, y desempeñan un papel primordial en la diseminación de la infección a otros grupos de mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por gripe, como son los mayores de 65 años y los individuos afectos de determinadas enfermedades de base (pacientes de riesgo). Además, los menores de 5 años, y especialmente los menores de 2 años, presentan unas altas tasas de hospitalización, similares a las de los adultos mayores de 65 años, aunque es en estos en quienes se observan las tasas más altas de complicaciones y de mortalidad (1,2).

Las vacunas que han estado disponibles en Europa hasta la actualidad están constituidas por virus inactivados (fraccionadas, de subunidades y adyuvadas), se administran por vía parenteral y diversas razones explican su poca utilización en la infancia:

- La creencia de que la gripe tiene una morbilidad baja en edades pediátricas.

- Una menor eficacia de las vacunas que en el adulto, especialmente en los menores de 2 años.
- La necesidad de administración parenteral, que implica una inyección más en un calendario infantil que ya contiene un número importante de vacunas.
- La necesidad de una vacunación anual, debida a la rápida pérdida de inmunogenicidad de las vacunas con el paso del tiempo y a la variabilidad antigénica de los virus en distintas temporadas.
- Un temor injustificado a las reacciones adversas.

En la mayoría de los países de Europa, y en concreto en España, la vacunación antigripal en la infancia y en el adulto se recomienda prioritariamente para individuos con determinadas enfermedades de base que ocasionan un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad asociadas a la infección por el virus de la gripe (enfermedades crónicas respiratorias, cardiacas, renales, hematológicas, metabólicas, inmunodeprimidos y sometidos a tratamiento crónico con salicilatos). La vacunación sistemática se contempla sólo en los mayores de 60-65 años por su mayor tasa de complicaciones, gravedad y mortalidad. Algunos países, como Canadá, Finlandia, el Reino Unido y México, han incluido la vacunación sistemática antigripal en distintos rangos de edad en la infancia en los calendarios universales de inmunización, y en los Estados Unidos la vacunación antigripal anual es sistemática desde los 6 meses de edad para toda la población, aunque las coberturas alcanzadas oscilan sobre el 40%.

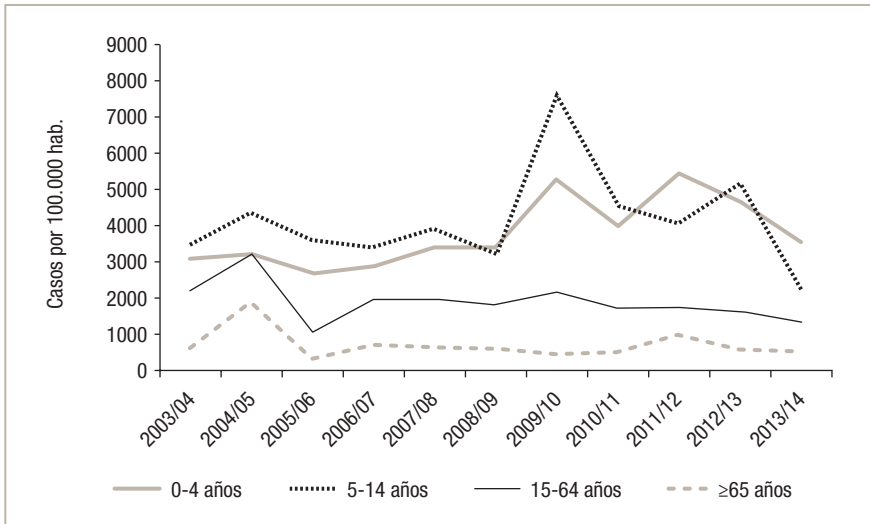
Los datos de farmacovigilancia que corroboran la seguridad de las vacunas frente a la gripe pandémica y estacional, y la disponibilidad de nuevas vacunas que incrementen su eficacia en la infancia, especialmente en los menores de 2 años, son elementos que deberían permitir mejorar las coberturas en las personas pertenecientes a los grupos de riesgo y avanzar hacia una posible vacunación universal en el futuro como medida coste-efectiva desde la perspectiva de salud pública.

## EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO DE LA GRIPE

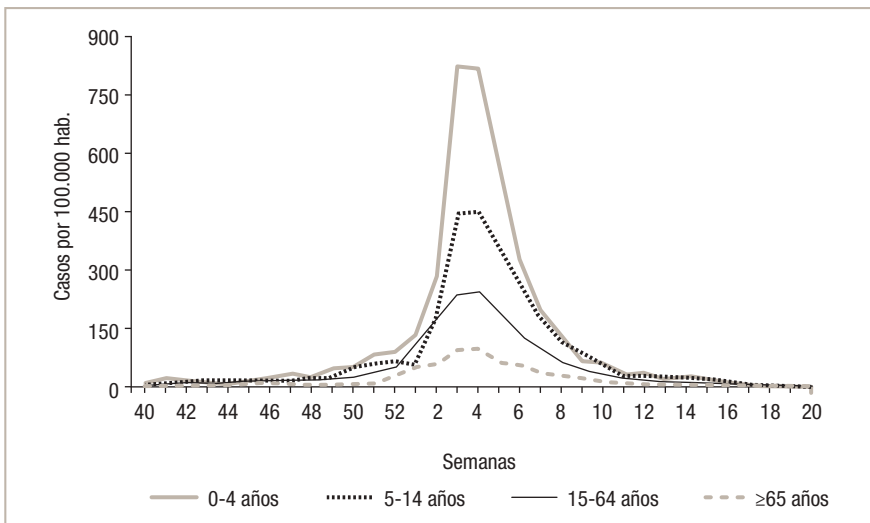
### Impacto de la gripe en la infancia

La población infantil es la que sufre cada año las mayores tasas de ataque por gripe estacional, que en determinadas temporadas puede llegar hasta

un 45%. En general, el grupo con incidencias más altas suele ser el de 0 a 4 años de edad, seguido por el de niños en edad escolar de 4 a 8 años. En las Figuras 1 y 2 se muestra la distribución media por edades de la incidencia



**Figura 1.** Tasa histórica de la incidencia de gripe por edades en España en las temporadas 2003-2004 a 2013-2014. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III (3).



**Figura 2.** Tasa de incidencia de gripe por edades en España en la temporada 2013-2014. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III (3).



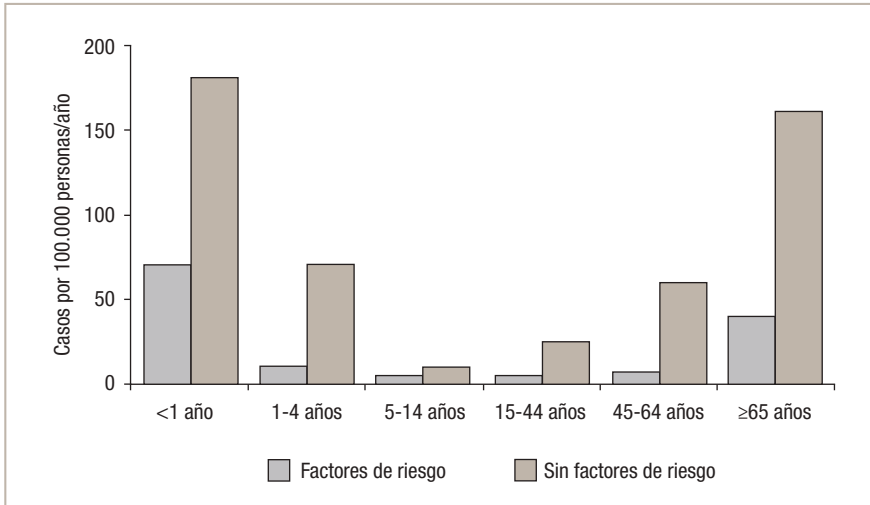
de gripe de los últimos 10 años, y en detalle de la temporada 2013-2014 en España, respectivamente (3).

Además, es bien conocido que el brote en niños precede en algunos días, hasta 1-2 semanas, al brote en adultos, y es la población infantil la que tiene un papel primordial en la expansión de la enfermedad y la transmisión a otros niños en su entorno escolar, a sus familias y al resto de la población. Al inicio de la onda epidémica, más del 60% de las personas afectas son menores de 14 años, mientras que al final este rango de edad representa menos del 40% (4).

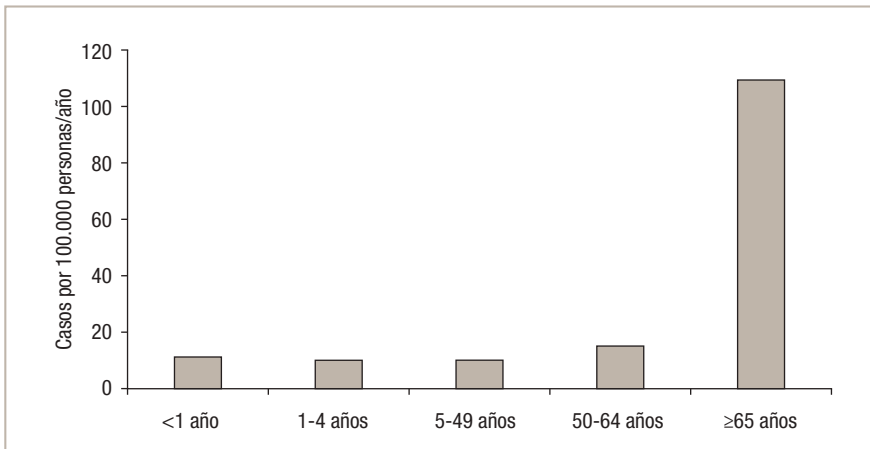
No obstante, un amplio análisis del impacto de la gripe en la infancia requiere la valoración de otros aspectos también muy importantes cuando se pretende evaluar el beneficio individual de la vacunación, además del beneficio colectivo como estrategia de salud pública. En los menores de 5 años, la gripe (confirmada por reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) representa entre un 10% y un 12% del total de las visitas por infección respiratoria aguda o fiebre que se realizan en atención primaria, y entre un 10% y un 20% de las visitas por el mismo motivo en los servicios de urgencias hospitalarios. En los menores de 3 años la gripe supone aproximadamente uno de los cinco episodios febriles o con sintomatología similar que presenta de media un niño durante todo el año (2).

Por otro lado, está comprobado que los menores de 2 años son el grupo de edad con mayor tasa de hospitalización por gripe, similar e incluso en algunas temporadas superior a la de los mayores de 65 años. La diferencia estriba en que, en los menores de 2 años, la razón de la hospitalización es la presencia de un síndrome febril sin foco evidente, que por su corta edad plantea la hospitalización para observación y en ocasiones para realizar pruebas complementarias, pero que por lo general se resuelve sin complicaciones, sin necesidad de tratamiento específico y sin incremento de la mortalidad, situación radicalmente distinta a la de los mayores de 65 años. En España se hospitalizaron por gripe en la temporada 2013-2014 un total de 2475 personas, de las que tan sólo el 10% eran menores de 15 años (3). Afortunadamente la gripe no causa más mortalidad en los niños menores de 2 años, exceptuando el grupo de menos de 6 meses de edad; la mortalidad estimada por gripe en la infancia es inferior a un caso por 100.000 personas/año para la gripe estacional, y es similar en todos los rangos de edad pediátrica (Figs. 3 y 4) (5).

Tampoco es nada despreciable la tasa de complicaciones que produce la gripe en los niños sanos. Las principales complicaciones son las infecciones



**Figura 3.** Tasa de hospitalización (por 100.000 personas/año) por gripe en los Estados Unidos en 1990-1999, por edades y factores de riesgo. Fuente: Neuzil KM, et al. *N Engl J Med.* 2000;342:225-31, y Neuzil KM. et al. *J Pediatr.* 2000;137:856-64.



**Figura 4.** Mortalidad estimada por gripe en los Estados Unidos en 1990-1999. Tasa por 100.000 personas/año. Fuente: Thompson WW, et al. *JAMA.* 2003;289:179-86.

bacterianas del aparato respiratorio, en especial la neumonía y la OMA, y suelen aparecer de manera precoz en la fase de convalecencia. En estudios comunitarios que incluyen niños de todas las edades se observa una incidencia global de sobreinfecciones de aproximadamente un 10%. La OMA es especialmente frecuente en los menores de 2 años y puede presentarse hasta en el 25% de los pacientes con gripe confirmada. La neumonía se debe

en su mayoría a una sobreinfección bacteriana, habitualmente neumocócica (5).

Un aspecto muy relevante es que en la infancia, como también ocurre en todas las edades de la vida, la tasa de hospitalización suele ser significativamente mayor en las personas que pertenecen a los grupos de riesgo por estar afectas de determinadas enfermedades de base o situaciones clínicas que incrementan el riesgo de presentar formas más graves, más complicaciones y mayor mortalidad (Tabla 1 y Fig. 3) (4-6). Aun así, y a diferencia

**Tabla 1. Enfermedades de base o condiciones asociadas a un incremento del riesgo de presentar formas graves, complicaciones o mayor mortalidad por la infección gripal (grupos de riesgo) (5).**

Sistema respiratorio	Fibrosis quística Asma persistente moderada o grave Displasia broncopulmonar Neumopatías u otras enfermedades pulmonares crónicas que produzcan hipoxia
Sistema cardiovascular	Cardiopatías con riesgo de descompensación
Sistema metabólico	Diabetes mellitus Obesidad mórbida (índice de masa corporal >3 desviaciones estándar para su edad y sexo en niños) Insuficiencia suprarrenal Acidemias orgánicas
Sistema inmunitario	Enfermedades oncológicas Trasplante de órganos Asplenia anatómica o funcional Inmunodeficiencias primarias o secundarias Tratamiento con inmunosupresores Tratamiento crónico con corticosteroides sistémicos Drepanocitosis Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Sistema nervioso	Enfermedades neuromusculares Encefalopatía moderada-grave Lesión medular Parálisis cerebral
Otras situaciones	Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves Tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico Insuficiencia renal crónica moderada-grave Hepatopatía crónica Enfermedad inflamatoria intestinal Embarazo Gran prematuridad, en el primer año de vida Cualquier otro proceso que afecte la función respiratoria o la eliminación de secreciones respiratorias, o que aumente el riesgo de aspiración (como disfunción cognitiva, trastornos convulsivos...)

de lo que ocurre en la edad adulta, en España, durante la temporada gripal 2013-2014, el 65% de los niños hospitalizados no presentaban ningún factor de riesgo conocido (3).

Dado que la expresividad clínica de la gripe en la infancia es muy variable, y especialmente en los niños pequeños es muy inespecífica, en muchos casos el diagnóstico clínico es difícil e indiferenciable de otras infecciones respiratorias agudas. En los niños menores de 6 años los síntomas pueden consistir sólo en fiebre ( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) asociada o no a síntomas respiratorios de vías altas o bajas, son frecuentes los síntomas gastrointestinales y suele ser indistinguible de otros procesos infecciosos. Estas características hacen que en la infancia se produzcan múltiples reconsultas por un mismo proceso gripal, que a menudo se soliciten pruebas complementarias y que con mucha frecuencia se prescriban tratamientos con antibióticos. El impacto global en cuanto a consumo de recursos sanitarios no es en absoluto despreciable. Además, en relación con los adultos, los niños con gripe presentan una mayor tasa de replicación viral en las vías respiratorias y el periodo de excreción viral es más prolongado, en general de 1 semana para la infección por el virus de la gripe tipo A y de hasta 2 semanas para los de tipo B. Esto condiciona una mayor contagiosidad del niño al resto de las personas, niños o adultos, de la comunidad (1,5).

Finalmente, la gripe es una causa significativa de absentismo escolar de los niños y de absentismo laboral de los padres, que deben atenderlos en su domicilio. Si además se considera el impacto en cuanto a la aparición de casos secundarios en otros niños contagiados en el entorno escolar, y adultos del entorno familiar o escolar, la carga social y los costes indirectos de la gripe en la infancia son espectaculares (4).

### **Impacto de la gripe en la población adulta**

La gripe estacional es la enfermedad infecciosa prevenible mediante vacunación que causa más muertes en España, aunque la cifra total de defunciones dista de estar bien estimada debido al infradiagnóstico de la infección, y a que su contribución a la muerte en diversos procesos agudos y crónicos tampoco está bien dimensionada.

La gripe estacional presenta notables variaciones de año en año en cuanto a la tasa de incidencia, global y por grupos de edad, y también en cuanto a la mortalidad, que son atribuibles principalmente a la variabilidad anual de los virus gripales circulantes. En todo caso, los beneficios de la vacuna-

ción antigripal son mayores cuando la temporada gripal es de intensidad elevada, y menores cuando es baja.

La gripe causa una alta carga de morbilidad y mortalidad en ambos hemisferios. Cualquier persona puede adquirirla, si bien las tasas más elevadas de infección se producen en los niños de edad escolar, y las de hospitalización y muerte en las personas de 65 y más años de edad. Las personas mayores y las que padecen determinadas enfermedades crónicas o algunas condiciones, como el embarazo, en caso de adquirir la infección pueden presentar graves complicaciones; constituyen los denominados grupos de alto riesgo de complicaciones por la gripe, que deben recibir la vacunación antigripal de manera prioritaria.

La tasa de incidencia expresa la intensidad de la diseminación de la gripe durante un periodo; cuando sobrepasa la cifra umbral prevista para el año, las autoridades sanitarias proceden a declarar la situación de epidemia. La citada intensidad o fuerza para infectar, junto a las circunstancias demográficas de la población y los antecedentes vacunales, son los elementos inductores del impacto de la gripe. Los principales parámetros para estimar el impacto son las tasas de ataque clínica y serológica, la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalizaciones, los días de enfermedad y de absentismo laboral ocasionados, y los costes por episodio.

Tradicionalmente se ha venido considerando que la tasa de ataque clínica, es decir, el porcentaje de población que presenta síntomas, es del 15% al 20%, mientras que la tasa de ataque serológica, o porcentaje total de personas infectadas, es decir, con conversión serológica, que presentan o no síntomas, es del 30% al 35%; la diferencia entre una y otra permite deducir que, aproximadamente, un 15% de la población resulta infectada sin presentar síntomas. La reciente publicación de Hayward et al. (7), basada en la observación de cinco cohortes sucesivas de familias de Inglaterra durante seis periodos consecutivos de transmisión de la gripe (2006–2011), ha proporcionado una estimación diferente. Según estos autores, cada año un 20% de la comunidad muestra evidencias serológicas de la infección, pero la mayor parte de las infecciones, cerca del 75%, son asintomáticas o al menos no son identificadas mediante los sistemas activos de vigilancia de la enfermedad respiratoria. Además, en las personas con enfermedad respiratoria e infección gripal confirmada por PCR, las definiciones clásicas de síndrome gripal poseen una baja sensibilidad, pues solamente el 17% de los individuos consultan al médico. Esta reducida sensibilidad muestra que la vigilancia de la gripe a partir de las consultas atendidas proporciona una imagen parcial

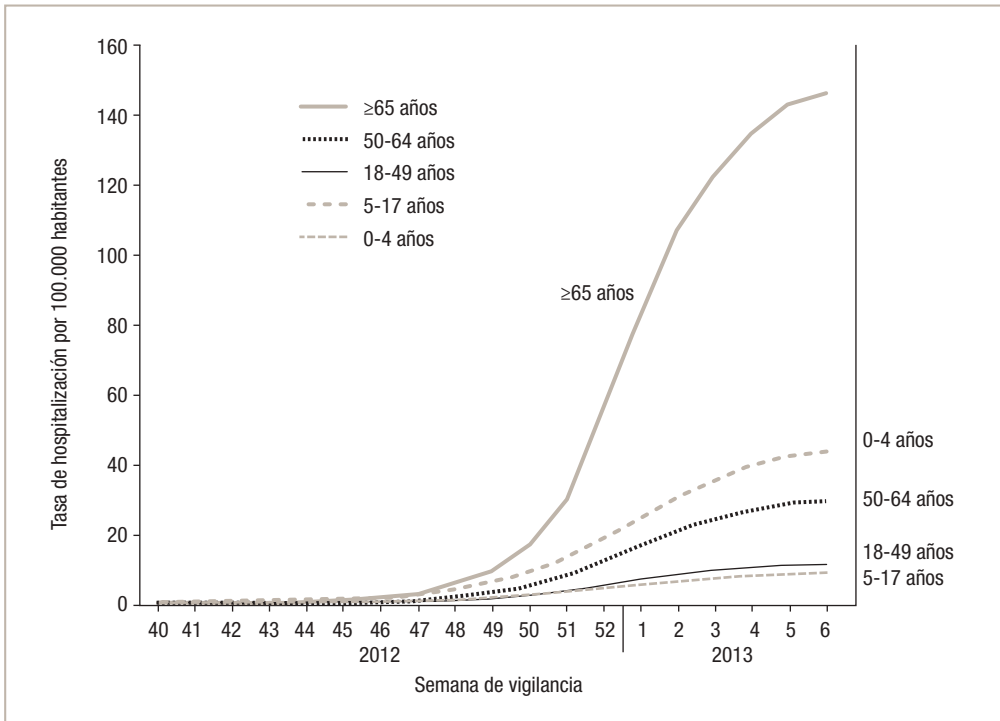
y sesgada de la epidemia. Unas estimaciones fiables de la incidencia y de la tasa de ataque durante la fase precoz de una epidemia requerirían la recogida estandarizada de datos a través de toda la variedad de expresiones de la gravedad, tanto en la comunidad como en atención primaria y secundaria. En resumen, los sistemas de vigilancia nacionales sólo detectan la punta del iceberg de la afectación producida por la epidemia, y además la infraestimación de casos en la comunidad lleva a una sobreestimación de la gravedad. Por otro lado, y según otros investigadores, el 80% de las transmisiones son atribuibles al 20% a 25% de los casos sintomáticos.

La mortalidad global por gripe suele ser de 0,6-1,2 por 100.000 habitantes/año, con notables variaciones anuales. En esta mortalidad se incluyen las defunciones asociadas por causas respiratorias y cardiovasculares. En los años 1976-2007, la tasa de mortalidad anual asociada a la gripe fue de 1,4 a 16,7 por 100.000 personas en los Estados Unidos, o sea, superior a la esperada. En este periodo, la tasa fue de 0,2 muertes por 100.000 habitantes en los menores de 19 años, de 1,5 en los de 19 a 64 años de edad, y de 66,1 en los mayores de 64 años. El 89,4% de las muertes asociadas a la gripe se produjeron en las personas de más de 64 años de edad (8), es decir, se observó el conocido hecho de que la mortalidad por gripe se concentra en las personas mayores. Los trabajos de Glezen (9) de los años 1980 y 1990 contribuyeron a señalar que las personas mayores presentan tasas muy altas de muerte por infección gripal, mientras que sus tasas de ataque suelen ser bajas; en cambio, los escolares presentan tasas de ataque altas y una mortalidad muy baja. Estos estudios impulsaron el establecimiento de los actuales programas de vacunación antigripal, cuyo objetivo prioritario es la vacunación de las personas mayores y de las que padecen determinadas enfermedades crónicas y condiciones. En España, la neumonía y la gripe constituyen, de forma conjunta, la séptima causa de muerte, con 7700 defunciones por año y el 2% del total de las muertes.

Las tasas de hospitalización por gripe en sujetos sanos se sitúan entre 10 y 15 por 100.000 individuos, pero en las personas mayores y en el grupo de edad de 0 a 4 años suelen ser muy superiores. Los datos del sistema FluSurv-Net de los Estados Unidos sobre gripe confirmada por el laboratorio aportan destacada información acerca de dichas tasas. Así, en la estación gripal 2012-2013, la tasa global de hospitalizaciones fue de 32,1 por 100.000 habitantes, y el grupo más afectado fue el de los mayores de 65 años, con más del 50% de los ingresos (10). La tasa acumulada de hospitalizaciones fue de 44,0 por 100.000 en el grupo de edad de 0 a 4

años, de 9,3 en el de 5 a 17 años, de 11,6 en el de 18 a 49 años, de 29,4 en el de 50 a 64 años, y de 146,2 en el de más de 65 años (Fig. 5). Los procesos de base o subyacentes en los adultos hospitalizados por gripe suelen ser enfermedades del sistema cardiovascular, trastornos metabólicos, obesidad y enfermedad pulmonar crónica obstructiva, excluida el asma. Entre las mujeres de 15 a 44 años de edad, la condición más común es el embarazo (29% en la estación 2013-2014 en los Estados Unidos).

En cuanto a la afectación individual, la gripe produce una restricción de actividades de 5 o 6 días, y de más de 10 días en el 10% al 20% de los casos. Los afectados deben guardar cama 2 o 3 días. El absentismo laboral suele ser de unos 3 días, y la capacidad productiva disminuida de 0,7 a 5 días. La gripe constituye una notable carga económica en términos de costes de salud, absentismo laboral o escolar, y disminución de productividad. Según un estudio publicado en 2006, en España los costes totales por episodio de gripe fueron de 542,2 euros, y superior en los pacientes crónicos, para quienes fue de 886,3 euros (11).



**Figura 5.** Tasas de hospitalización por gripe confirmada por el laboratorio, según grupo de edad y semana de vigilancia, en los Estados Unidos en la estación gripal 2012-2013. Sistema FluSurv-NET (10).

En las personas mayores de 65 años la incidencia de la infección gripal es baja y las tasas de ataque reducidas, pero tienen un alto riesgo de complicaciones que comportan una elevada tasa de hospitalizaciones y muertes. En los ancianos, la sintomatología de la gripe es diferenciada, con un predominio de tos no productiva y trancazo, y escasas manifestaciones de fiebre, cefalea, rinitis, náuseas y vómitos. En ellos es frecuente la exacerbación de las enfermedades crónicas, en especial las respiratorias y las cardiovasculares.

Las mujeres embarazadas constituyen una población única en razón de los cambios inmunitarios y fisiológicos que se producen durante el embarazo. La infección gripal durante la gestación conlleva un alto riesgo de ingreso hospitalario y en la unidad de cuidados intensivos por problemas respiratorios, así como parto prematuro y muerte. En la gripe pandémica A (H1N1)pdm09 se determinó claramente que la embarazada presentaba un alto riesgo de enfermedad grave y mortalidad. En el año 2012, el Strategic Advisory Group for Experts on Immunization de la Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló que las mujeres embarazadas son el grupo de riesgo más importante de complicaciones por la gripe.

Los profesionales sanitarios, por su actividad, tienen un moderado riesgo de infección gripal, a pesar de que en los hospitales suelen producirse brotes de gripe que afectan principalmente a los pacientes. Por otro lado, las personas de 65 y más años de edad atendidos en centros geriátricos o de larga estancia tienen un especial riesgo de adquirir la gripe y de presentar complicaciones, en especial si padecen patologías múltiples. Los profesionales de la salud deben tener muy presente que si siguen trabajando estando infectados se incrementa la probabilidad de transmitir la gripe a los pacientes. En los profesionales sanitarios la vacunación reduce la enfermedad y el absentismo. La vacunación del personal de los centros de ancianos ha mostrado reducir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

## EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES

### Vacunas disponibles en la infancia

#### *Vacunas inactivadas trivalentes*

La eficacia de las vacunas antigripales se evalúa en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados previos a su comercialización, con la participación de un número limitado de sujetos y en un entorno ideal según un protocolo



definido de estudio. La efectividad se obtiene tras el análisis del impacto en la población general, evaluando la reducción de la enfermedad gripal tras la introducción de la vacunación en la comunidad y en condiciones reales de uso, mediante estudios de cohortes y estudios de casos y controles. Existe una gran variabilidad en los diseños de estos estudios y en los criterios para determinar la eficacia, y más aún la efectividad, que en ocasiones hacen difícil cuantificar cuál es el impacto real, conocer el beneficio potencial e incluso hacer comparaciones. Hay estudios cuyo criterio de eficacia es la reducción del consumo de recursos sanitarios tras la introducción de la vacunación, en otros es la enfermedad clínicamente sugestiva de gripe, la reducción de complicaciones como la OMA o el consumo de antibióticos, y en algunos es la reducción de casos de gripe confirmada por detección viral (PCR o cultivo).

La Cochrane Collaboration realiza periódicamente revisiones sistemáticas de las publicaciones con mayor rigor científico que evalúan la eficacia y la efectividad de las vacunas antigripales disponibles hasta la actualidad. En su último metaanálisis, publicado en 2012, se evaluaron 47 estudios seleccionados por criterios de calidad, realizados en niños menores de 16 años: 17 ensayos clínicos que permitieron evaluar la eficacia, y 19 estudios de cohortes y 11 de casos y controles para evaluar la efectividad. La eficacia global en los menores de 16 años de las vacunas inactivadas trivalentes resultó del 59%, y la efectividad poblacional fue del 36%. En los menores de 3 años, la eficacia global observada fue del 40%, sin que pudiera demostrarse la eficacia en el rango de 6 meses a 2 años de edad (12). Por edades, en los niños de 2 a 9 años puede estimarse una eficacia entre el 50% y el 65%, y a partir de los 9 años es similar a la del adulto, del 70% al 80%, lo que globalmente puede considerarse como una eficacia para las vacunas inactivadas trivalentes en los menores de 16 años del 58% al 65% (13). La valoración de la efectividad de la vacunación antigripal mediante estudios de cohortes es más probable que presente sesgos de confusión y selección en la información, y aunque se correlaciona con la eficacia, se ve influida por la tasa de enfermedad durante la temporada en que se evalúa, la cobertura vacunal y la concordancia antigénica de la cepas circulantes y las contenidas en la vacuna. Por estas razones, la efectividad de las vacunas inactivadas oscila entre el 28% y el 61% en los menores de 16 años, aumenta con la edad, es mayor a partir de los 6 años de edad que en los menores de 2 años, y varía con la tasa de ataque de la gripe y en función de la cepa circulante (13).

Las razones de la menor eficacia de las vacunas inactivadas antigripales en la infancia se debe a varios factores, pero principalmente a la inmadurez inmunitaria de los menores de 2 años (que ocasiona una peor respuesta

inmunitaria en este grupo de edad a las vacunas actuales), la poca respuesta celular mediada por linfocitos T que tienen a todas las edades estas vacunas, la protección relativamente corta que inducen (escasamente 6 a 12 meses) y la poca concordancia, en ocasiones, con las cepas virales circulantes en una u otra temporada (12,13).

Es prioritario disponer de nuevas vacunas antigripales que puedan mejorar todos estos aspectos, sin duda relevantes de cara a consolidar la vacunación antigripal como una estrategia más efectiva para toda la población y en especial para la infantil.

### *Vacunas tetravalentes*

Desde 1983 coexisten dos cepas B con linajes antigénicamente distintos del virus de la gripe: Yamagata y Victoria. La incidencia de estos dos linajes varía de año en año y de país en país, y existe una reactividad cruzada muy limitada entre ambos. Además, es muy difícil predecir cuál de ellos circulará en cada estación gripal, y teniendo en cuenta que en las vacunas trivalentes sólo se incluye una cepa B que corresponde a un solo linaje, el grado de protección frente a la que produce el brote estacional es muy variable y en años de no concordancia la eficacia llega a ser prácticamente nula para la cepa B. Considerando que en determinadas estaciones gripales la cepa B puede llegar a ser tanto o más frecuente que las cepas A, la efectividad global de la vacunación antigripal será muy distinta según las cepas que circulen en cada estación.

Ya está disponible en España una presentación comercial con vacuna inactivada tetravalente, también la vacuna atenuada de administración intranasal se presenta en formulación tetravalente, y están en desarrollo nuevas presentaciones de vacunas inactivadas tetravalentes no adyuvadas y adyuvadas.

#### **VACUNA TETRAVALENTE ATENUADA INTRANASAL**

Esta vacuna está elaborada a partir de virus vivos de la gripe atenuados y adaptados al frío, y la presentación actual contiene dos cepas del virus A y dos cepas del virus B (Yamagata y Victoria), lo que da lugar a una vacuna tetravalente. Al igual que en las vacunas inactivadas, se codifican para cada estación gripal la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) de las cepas del virus A según la previsión de las cepas de virus salvaje que se espera que circulen durante la temporada gripal. Igualmente se seleccionan las cepas B antigénicamente similares a las que se espera que circulen, una para cada

linaje. Al estar adaptadas al frío, estas cepas de virus atenuados pueden replicarse a las temperaturas relativamente frías (25 °C) de los epitelios nasal y nasofaríngeo, pero son sensibles a la temperatura, por lo que no pueden hacerlo a las temperaturas más altas (37–39 °C) de las vías respiratorias bajas y del pulmón, y son atenuadas porque son incapaces de diseminarse y replicarse en el pulmón.

La vacuna genera una respuesta inmunitaria general humoral (IgG) y celular (linfocitos T), y además una respuesta inmunitaria local con producción de IgA secretora en las secreciones nasofaríngeas. Este hecho condiciona una alta eficacia, tanto en los niños como en los adultos, que oscila entre el 70% y el 90%, superior a la de las vacunas inactivadas parenterales. En diversos estudios multicéntricos realizados en Europa, que incluyeron niños de 6 a 36 meses de edad que acuden a guarderías, se ha constatado, con tasas de ataque de gripe de hasta el 42% en no vacunados, una eficacia protectora del 85% al 90%, con una reducción significativa de la tasa de otitis media asociada a la gripe en los niños vacunados. En los estudios comparativos con la vacuna inactivada, la atenuada incrementa la eficacia en un 50% (14, 15).

En la revisión sistemática Cochrane (12) se confirma una eficacia global de la vacuna atenuada en su presentación trivalente del 80% frente a la gripe confirmada por PCR en los menores de 16 años, con una efectividad poblacional del 33%. Al no estar autorizada para menores de 2 años, no es posible evaluar su efectividad en este rango de edad, a pesar de su eficacia en los ensayos clínicos. En una revisión sistemática de la eficacia y la efectividad de la vacunación que incluyó, además de la revisión Cochrane, nueve metaanálisis, se comprobó una eficacia global de la vacuna atenuada en los menores de 16 años del 48% al 82%, y una efectividad global entre el 33% y el 38%, variable según la tasa de ataque, las cepas circulantes y la cobertura vacunal (13).

La vacuna atenuada intranasal es segura en individuos sanos, es bien tolerada, bien aceptada por los pacientes y por los padres, y la reacción adversa más frecuente es rinorrea durante los días posteriores a la vacunación. Se presenta en formulación líquida, estable entre 2 °C y 8 °C, y se administra por vía intranasal mediante aerosol con jeringuilla, sin aguja. Precisa, al igual que las vacunas inactivadas, una dosis anual; en los niños menores de 9 años son necesarias dos dosis separadas 4 semanas en el primer año de inmunización.

Desde 2003 está comercializada en los Estados Unidos en su formulación trivalente por MedImmune Inc. Wyeth Vaccines, con el nombre co-

mercial Flumist<sup>®</sup>, y desde 2012 ya en formulación tetravalente. En Europa se autorizó en 2010 en formulación trivalente con el nombre Fluenz<sup>®</sup>, distribuida por Astra-Zeneca. Desde 2014 se comercializa en formulación tetravalente (Fluenz<sup>®</sup> Tetra). Tanto la Food and Drug Administration como la Agencia Europea de Medicamentos sólo han autorizado esta vacuna para su uso a partir de los 2 años de edad, debido a la evidencia de un incremento de sibilancias y una mayor tasa de hospitalización cuando se administró a niños de 6 meses a 2 años de edad.

En Europa está indicada únicamente entre los 2 y los 17 años de edad, y contraindicada en individuos inmunodeprimidos y sometidos a tratamiento crónico con salicilatos. No se aconseja su administración en personas con asma grave.

## Vacunación en el adulto

### *¿Qué ocurre si no hay concordancia de cepas?*

La no concordancia (*mismatch*) entre alguna de las cepas circulantes y las vacunales puede disminuir la efectividad de la vacunación, dar lugar a epidemias de mayor gravedad y afectar la aceptación de la vacuna por parte de la población y con ello disminuir el número de vacunados. Este fenómeno se debe a que los virus de la gripe humanos de tipo A experimentan cambios antigénicos continuos que soslayan la protección inducida por la vacunación. Por este motivo, y con el fin de mantener la protección vacunal, es indispensable actualizar periódicamente las cepas vacunales.

La sistemática de la OMS para seleccionar las cepas de la vacuna anual se efectúa con más de 6 meses de antelación al inicio de la estación gripal, lo que posibilita la emergencia y la circulación de variantes virales no incluidas en la vacuna, y la producción de *mismatch*. De momento es un problema no solucionable, aunque con las nuevas vacunas obtenidas por cultivo celular es posible reducir los plazos entre la selección de las cepas vacunales y la producción de la vacuna. Debe comentarse que existen destacadas investigaciones de modelos computacionales para predecir cuáles son las cepas de reciente emergencia que pueden alcanzar una extensa diseminación; a medio plazo, esta tecnología permitirá perfilar mucho mejor las cepas a incluir en la vacuna.

En el metaanálisis de Tricco et al. (16), de 2013, se estudió la eficacia vacunal en situaciones de concordancia y no concordancia de cepas. Cuan-

do hubo concordancia, la eficacia global fue del 62%, y cuando no la hubo fue del 51%. La principal conclusión es que las vacunas actuales también ofrecen cierta protección en situaciones de no concordancia. Según otros trabajos, las vacunas con el adyuvante MF59 desarrollan una elevada reactividad cruzada, y también las vacunas intradérmicas en relación con las de subunidades y las de virus fraccionados, y por lo tanto pueden proteger en situación de *mismatch*.

### *Impacto de la vacunación en la edad adulta*

A partir de la segunda mitad del siglo xx, los esfuerzos para prevenir o minimizar el impacto de la gripe estacional se centraron en el uso de las vacunas. El proceso para la autorización de vacunas está sometido a una fuerte regulación con el fin de garantizar su eficacia y su seguridad. La estimación de ambas se realiza mediante ensayos clínicos o de campo aleatorizados. Para estimar de manera retrospectiva el efecto de la aplicación de las vacunas en la comunidad, lo que se denomina efectividad, se utilizan diseños observacionales, que en la actualidad son de muy frecuente uso. También son frecuentes los metaanálisis que evalúan el resultado combinado de múltiples estudios. Existe una muy amplia literatura sobre los resultados de la vacunación antigripal en los adultos, que a continuación sintetizamos exponiendo los resultados de cinco destacados estudios consecutivos.

En el ensayo clínico aleatorizado desarrollado por Nichol et al. (17) en los años 1994-1995, que incluyó 849 trabajadores sanos de 18-64 años de edad, se observó que los vacunados, en relación a los sujetos del grupo placebo, tuvieron una reducción del 25% de los episodios de enfermedad respiratoria, así como de un 43% de los días de baja laboral y de un 44% de las visitas al médico. La conclusión fue que en los trabajadores sanos la vacunación antigripal comportaba unos grandes beneficios individuales para la salud y económicos.

Según la revisión sistemática Cochrane realizada por Demicheli et al. (18) y publicada en 2000, en la población de 14-60 años de edad la vacuna inactivada parenteral tuvo una eficacia del 68% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 49%-79%) para la reducción del número de conversiones serológicas, y del 24% para la gripe clínica. La conclusión fue que la vacunación era efectiva para reducir los casos serológicamente confirmados de gripe A, pero no para la reducción de los casos clínicos de gripe.

En el metaanálisis de Osterholm et al. (19), del año 2012, se incluyeron 17 estudios aleatorizados y 14 observacionales, con gripe confirmada mediante la PCR. En los nueve estudios aleatorizados con la vacuna inactivada trivalente considerados para la población de 18 a 64 años de edad, la eficacia vacunal fue alta y significativa en seis estudios, y reducida y no significativa en tres. Las conclusiones fueron las siguientes: «Las vacunas proporcionan una protección moderada contra la infección confirmada virológicamente, si bien tal protección es muy reducida o ausente en algunas temporadas gripales. No existen evidencias de protección en los adultos de 65 años o más. La vacuna aerosolizada mostró una eficacia elevada en los niños de 6 meses a 7 años. Se requieren nuevas vacunas de una eficacia clínica y efectividad mejoradas para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la gripe».

En la revisión sistemática Cochrane de 90 estudios realizada por Jefferson et al. (20), publicada en 2014, se concluyó que «las vacunas inactivadas contribuyen de forma modesta a reducir los síntomas de la gripe y la pérdida de días de trabajo; no reducen los ingresos hospitalarios ni la tasa de complicaciones».

En el estudio multicéntrico de casos y controles llevado a cabo por Kissling et al. (21) en siete países de Europa, publicado en 2014, el objetivo fue estimar la efectividad de las vacunas antigripales utilizadas en la estación 2012-2013 frente al síndrome gripal atendido médicamente y confirmado por el laboratorio. Ese año, el virus que circuló de forma predominante fue el B. La efectividad observada fue del 49,3% (IC95%: 32,4%-62%) ante el B, del 50% (IC95%: 28,4%-65,6%) ante el subtipo A(H1N1) pdm09, y del 42,2% (IC95%: 14,9%-60,7%) frente al subtipo A(H3N2). Las conclusiones fueron que la efectividad contra los tres virus circulantes fue moderada, y que las vacunas estacionales deberían ser mejoradas para conseguir unos grados de protección aceptables.

En contraste con los favorables resultados del estudio de Nichol et al. (17), los análisis posteriores han coincidido en observar una eficacia/efectividad moderada, del 40% al 60%, de la vacuna inactivada para prevenir la infección gripal en los adultos. También han coincidido en observar que la eficacia/efectividad de las vacunas para los ancianos es reducida. Cabe anotar que la medición de la eficacia/efectividad vacunal se considera un tema complejo, debido a la variación anual de los tipos y subtipos de los virus de la gripe, a los cambios dentro de la propia temporada, a la escasa respuesta inmunitaria de algunos subtipos, a los diferentes grupos edad y estados de salud, al uso previo de la vacunación antigripal, a la desaparición

**Tabla 2. Impacto de la vacunación antigripal en la estación gripal 2012-2013 en los Estados Unidos (23).**

Grupos de edad	Cobertura vacunal		Efectividad vacunal		Fracción prevenida*	
	%	(IC 95%)	%	(IC 95%)	%	(IC 95%)
6 meses-4 años	69,3	(67,8-70,8)	58,0	(40,71)	29,6	(28,0-30,2)
5-19 años	48,5	(47,6-69,4)	46,0	(32-57)	17,3	(16,8-17,8)
20-64 años	35,8	(35,2-36,4)	52,0	(43-60)	14,3	(14,0-14,5)
≥65 años	68,0	(67,8-70,8)	32,0	(0-56)	17,1	(10,5-21,3)
Todas las edades	44,7	(44,3-45,1)	51,0	(45-57)	17,3	(16,2-18,0)

\* Sobre el total de casos evitados, visitas médicas y hospitalizaciones.

ción de la inmunidad al final de la temporada (*waning*) y por la forma de reconocer la infección, entre otros aspectos. Algunas revisiones, al recoger la extensa proliferación actual de artículos, amalgaman una gran heterogeneidad metodológica y de estaciones, subtipos, estados de salud de los pacientes, dosis y momento de administración de la vacuna, y otros aspectos, cuyo efecto general inclina el resultado hacia la falta de protección. El Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades ha señalado que una vacunación con una protección moderada, del 40% al 60%, no deja de ser protectora pues reduce el riesgo de infección aproximadamente a la mitad y puede ser recomendada con confianza; además, para algunos subtipos, durante muchos años la efectividad ha sido mucho más alta (22).

Los resultados estimados de la vacunación antigripal en los Estados Unidos, en la temporada 2012-2013, se han situado en parámetros de una efectividad moderada (23). Las coberturas vacunales más altas se produjeron en los niños de 6 meses a 4 años de edad (69,3%) y en los ancianos (66%). La mayor efectividad se registró también en el grupo de 6 meses a 4 años (58%), y la más baja en las personas de 65 y más años de edad (32%). La mayor fracción prevenida de casos, visitas médicas y hospitalizaciones por gripe se produjo en el referido grupo de niños, con un 29,3%, mientras que en los ancianos fue del 17,3% (Tabla 2). Debe destacarse la notable fracción prevenida de casi un tercio de los casos e ingresos en los niños menores de 5 años, y el porcentaje tampoco negligible en los ancianos.

## *Impacto de la vacunación en grupos de riesgo*

### MAYORES DE 65 AÑOS

Respecto a la eficacia/efectividad en los grupos de riesgo de complicaciones consideraremos en primer lugar el grupo de las personas de 65 o más años de edad:

- En la revisión sistemática Cochrane de 75 estudios, con sólo uno aleatorizado, publicada por Jefferson et al. (24) en 2010, la conclusión fue que «la calidad de la evidencia de los trabajos es pobre y no proporciona una visión clara de la seguridad, la eficacia y la efectividad de las vacunas antigripales en las personas mayores».
- Según el antes mencionado metaanálisis de Osterholm et al. (19), de 2012, «en los adultos de 65 años o más no existe evidencia de protección».
- De acuerdo con los estudios de cohortes y de casos y controles desarrollado por Castilla et al. (25) en la temporada 2010-2011, en personas con enfermedades crónicas o mayores de 60 años, y publicado en 2012, la efectividad frente a la hospitalización por gripe fue del 58% (IC95%: 16%-79%) en el estudio de cohortes y del 59% (IC95%: 4%-83%) en el de casos y controles. Los autores explican que se produjo una protección moderada en esta población de riesgo.
- En el estudio de casos y controles de Gasparini et al. (26), de 2013, la efectividad de la vacuna adyuvada con MF-59 (Inflexal®) fue del 95,2% (IC95%: 62,8%-99,4%) frente a las hospitalizaciones y la neumonía en los ancianos (edad media: 77 años).

En resumen, la vacuna inactivada en las personas de 65 y más años de edad ha mostrado que genera una reducida capacidad protectora frente a la adquisición de la infección, si bien los resultados son mejores ante el riesgo de complicaciones y hospitalización, en especial si se usan vacunas adyuvadas. Se espera que en los próximos años la inmunosenescencia propia de las personas mayores sea soslayada mediante vacunas con una gran capacidad inmunógena.

En este grupo, recientemente Fry et al. (27) han realizado una aportación de gran interés. Mediante un modelo de simulación, al analizar las hospitalizaciones por gripe de las estaciones 2012-2013 y 2011-2012 han apreciado que, en una estación gripal moderadamente intensa, una vacuna con una eficacia del 10% podría evitar en los Estados Unidos 13.000 hos-



pitalizaciones, y una con una eficacia del 40% evitaría cerca de 60.000 ingresos. Señalan que los ancianos son muy vulnerables a las complicaciones por la gripe y que por lo tanto tienen un alto riesgo de hospitalizaciones asociadas a esta enfermedad. Por este motivo, en los ancianos, la vacunación anual contra la gripe puede contribuir de manera clara a reducir la morbilidad asociada, aunque la efectividad vacunal sea baja. Este estudio aporta relevancia a los programas de vacunación en las personas mayores y justifica la fijación de unos objetivos de vacunación poblacional.

### EMBARAZO

La vacunación antigripal durante el embarazo protege contra la adquisición de la infección, y también frente a las complicaciones y ante posibles resultados adversos. Existen destacadas evidencias del efecto protector de la vacunación:

- En el estudio aleatorizado realizado por Zaman et al. (28) en Bangladesh en los años 2004-2005 se incluyeron 300 embarazadas y se obtuvo una reducción del número de infecciones gripales del 36% en las vacunadas. Se determinó que el 88% de las vacunadas producían títulos protectores de anticuerpos.
- En el estudio de cohortes de Omer et al. (29), publicado en 2011, la vacunación antigripal durante el embarazo protegió contra resultados adversos como parto pretérmino y recién nacido pequeño para la edad gestacional, así como frente a la enfermedad respiratoria en la infancia.
- En el estudio de casos y controles publicado por Thompson et al. (30) en 2014, las mujeres vacunadas tuvieron menos episodios de gripe.

### ASMA

Fue la condición más frecuente en las personas hospitalizadas en la pandemia por el virus A(H1N1)pdm. La gripe puede empeorar los síntomas de asma, iniciar ataques o producir una neumonía u otras complicaciones, y por ello se recomienda la vacunación.

### DIABETES

Nicholson et al. (31), en un estudio de casos y controles, observaron una reducción de las hospitalizaciones del 79% (IC95%: 19%-95%) en los vacunados.

## OBESIDAD MÓRBIDA

La obesidad mórbida (índice de masa corporal >40) fue un factor de riesgo independiente de mortalidad en la pandemia por el virus A(H1N1)pdm. Diversos estudios sugieren que la obesidad altera la capacidad para generar una respuesta inmunitaria protectora frente al virus de la gripe, y por ello se señala la importancia de recibir refuerzos vacunales.

### *Impacto de la vacunación en personal sanitario*

Los profesionales sanitarios, por su actividad, pueden transmitir la infección a los pacientes, y por ello se les recomienda que reciban la vacunación antigripal anualmente. Un metaanálisis de cuatro estudios aleatorizados y cuatro observacionales ha mostrado que la vacunación del personal sanitario contribuye a la reducción de la morbilidad y de la mortalidad en los pacientes de larga estancia (32).

### *Nuevas vacunas antigripales*

El objetivo de desarrollar nuevas vacunas frente a la gripe ha sido y sigue siendo conseguir unas mayores eficacia y efectividad que las vacunas convencionales para toda la población frente a la gripe estacional.

### *Vacunas adyuvadas con MF59*

Los adyuvantes son compuestos incorporados a las vacunas para aumentar la inmunogenicidad de los antígenos que contienen. Se trata de potenciar la respuesta inmunitaria a la vacuna de la gripe, en este caso, igual que se hace con otras vacunas frente a diversos antígenos. Tradicionalmente esta potenciación de la respuesta vacunal se ha realizado con adyuvantes como las sales de aluminio. Se consigue estimular la respuesta TH2 produciendo una respuesta inmunitaria de mayor intensidad. En las vacunas antigripales se ha objetivado una mayor respuesta con adyuvantes diferentes a las sales de aluminio empleados en otros preparados vacunales. El MF59 es una emulsión de aceite en agua que contiene escualeno (un metabolito en la síntesis del colesterol), obtenido en aceite de hígado de tiburón. Ha demostrado potenciar energicamente la respuesta inmunitaria al favorecer la presentación del antígeno al sistema inmunitario, consiguiendo una estimulación de los linfocitos TH1 y TH2, y una mejor respuesta inmunitaria humoral y celular que la conseguida con las vacunas convencionales.

Existe una vacuna registrada en Europa frente a la gripe estacional, denominada Fluvad® (en España Chiromas®, Novartis), adyuvada con MF59 (emulsión de aceite en agua), similar a las vacunas frente a la gripe pandémica. Está indicada específicamente en mayores de 65 años para potenciar y conseguir una mejor respuesta inmunitaria y una mayor protección.

En un metaanálisis que evalúa 64 ensayos clínicos con más de 20.000 adultos vacunados con vacunas antigripales estacionales adyuvadas con MF59, se ha observado que estas presentan una mayor tasa de reacciones locales y sistémicas que las vacunas no adyuvadas en los 3 días siguientes a su administración. No obstante, estas reacciones resultaron leves en su mayoría y se resolvieron sin complicaciones. No se ha observado ningún incremento de enfermedades autoinmunitarias asociadas, ni se han relacionado con acontecimientos adversos graves, por lo que se considera que presentan un buen perfil de seguridad (33).

También se desarrolló una vacuna frente a H1N1 adyuvada con MF59 para utilizarla en la pandemia gripal de 2009, indistintamente en niños y adultos. Tras el seguimiento de farmacovigilancia coordinado por la OMS para evaluar la seguridad de las vacunas pandémicas tras su utilización extendida con millones de dosis administradas, pudo comprobarse el adecuado perfil de seguridad de la vacuna adyuvada con MF59, con un beneficio/riesgo favorable (34).

Se ha evaluado la inmunogenicidad, la seguridad y la eficacia clínica de una vacuna antigripal trivalente inactivada para la gripe estacional adyuvada con MF59 en niños de 6 meses a 5 años de edad. Ha demostrado una mejor inmunogenicidad que las trivalentes inactivadas no adyuvadas, especialmente para la cepa B. También se ha observado una mejor inmunogenicidad cruzada para cepas no concordantes, especialmente la cepa A (H1N1 y H3N2). En los estudios de Vesikari et al. (35,36) se obtuvo una respuesta superior de esta vacuna con respecto a la vacuna antigripal convencional en dos estaciones consecutivas, con una eficacia global para el rango de edad de 6 a 72 meses del 86%, frente al 43% de la vacuna antigripal convencional. En niños de 6 a 36 meses de edad la eficacia de la formulación adyuvada fue del 79%, frente al 40% con la vacuna trivalente no adyuvada. El dato de mayor interés es que la vacuna adyuvada demostró eficacia en la cohorte de 6 a 24 meses de edad, grupo en el cual las vacunas inactivadas convencionales no han demostrado eficacia clínica en múltiples estudios. Se comprobó una eficacia del 72% en el rango de edad de 6 a 24 meses, frente al 2% obtenido con la vacuna trivalente no adyuvada (35,36).

Esta vacuna presenta una mayor reactogenicidad local, específicamente dolor local, en general tolerable y que se resuelve de manera espontánea en 2 a 3 días, con un perfil de seguridad favorable. Además de su específica indicación actual en los mayores de 65 años para obtener una mayor respuesta inmunitaria y mejor eficacia, la disponibilidad futura con indicación en la edad pediátrica podría resolver el problema de la baja eficacia de las vacunas inactivadas en la infancia, y muy especialmente en los niños de 6 a 36 meses de edad.

### *Vacunas de subunidades virosómicas*

Otra forma de potenciar la respuesta inmunitaria, y en consecuencia la eficacia de las vacunas gripales, es con otros adyuvantes como los virosomas (vesículas de fosfolípidos). Consisten en vacunas trivalentes inactivadas (dos cepas A y una cepa B) que se componen de virosomas, que no son más que la envoltura lipídica del virus de la gripe desprovista del núcleo, y por tanto de la información genética, y que contienen en su superficie los antígenos H y N (37).

La eficacia es algo superior que la de las vacunas trivalentes convencionales, y existen datos de efectividad en niños de 3 a 14 años de edad, con resultados que oscilan entre el 7% y el 80%, y protección cruzada para la cepa A H3N2 durante una estación gripal en que la cepa no fue concordante con la incluida en la vacuna. No obstante, no hay datos de eficacia en los menores de 2 años (38).

Está autorizada en Europa para todas las edades a partir de los 6 meses de vida, comercializada con el nombre Inflexal V® y distribuida por Crucell, aunque en España está actualmente suspendida la autorización de comercialización y no se encuentra disponible. Es de administración intramuscular, con idéntica posología que las vacunas inactivadas no adyuvadas.

### *Vacunas desarrolladas en cultivo celular*

La producción mundial actual de vacunas frente a la gripe requiere millones de huevos donde incubar los virus vacunales de cada estación. Este proceso es costoso y laborioso, y depende siempre de la producción de huevos. Se calcula que en situación de pandemia podrían llegar a necesitarse varios cientos de millones de vacunas, y por lo tanto similar cantidad de huevos embrionados. Esta técnica, empleada desde hace más de 60 años, puede tener dificultades en la producción y llevar a un desabastecimiento de vacunas de la gripe para la población mundial.

La producción de vacuna en cultivo celular, con respecto a la producción actual basada en huevos de gallina embrionados, supone lo siguiente:

- Menor variabilidad antigénica.
- Mejor disponibilidad.
- Producción más ordenada.
- Es un proceso de producción flexible, modulable, de volumen elevado.
- Uso de biorreactivos en lugar de millones de huevos.
- Exenta de derivados animales.
- No necesidad de antibióticos.
- No contienen restos de toxinas bacterianas.
- Sin conservantes.

Y el beneficio de estas vacunas supone:

- Mayor seguridad que las vacunas incubadas en huevo.
- Buena inmunogenicidad con baja reactogenicidad.
- Adecuadas para alérgicos al huevo.
- No utilizan adyuvantes.
- Mayor similitud entre los virus vacunales y los salvajes.
- Mayor eficacia y en consecuencia mayor protección.
- Capacidad ilimitada de producción.

Esta vacuna desarrollada en cultivo celular está disponible en España con el nombre comercial de Optaflu® (Novartis), pero sólo está autorizada para mayores de 18 años.

### *Vacunas de administración intradérmica*

La administración intradérmica de vacunas de virus fraccionados permite obtener, con una menor carga antigénica, una mayor inmunogenicidad que con la administración intramuscular o subcutánea. En estudios comparativos en mayores de 60 años se obtienen mejores tasas de seroconversión y mayores títulos geométricos de anticuerpos que con las vacunas trivalentes de administración intramuscular, y similares a los obtenidos

con las vacunas adyuvadas con MF59. Existen comercializadas dos presentaciones trivalentes: Intanza 9® (Sanofi Pasteur MSD), que contiene 9 µg de hemaglutinina para cada cepa, indicada para personas de 18 a 59 años de edad, e Intanza 15® (Sanofi Pasteur MSD) con 15 µg de hemaglutinina para cada cepa, indicada para personas mayores de 60 años.

## FUTURO DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES: VACUNA UNIVERSAL

La vacunación antigripal, a pesar de su gran mejora en los últimos años, de disponer de vacunas en cultivos celulares para facilitar su producción, de la adición de adyuvantes para mejorar su respuesta inmunitaria, y de la búsqueda de vías de aplicación que las hagan más eficaces, requiere que se activen nuevas tecnologías que constituyan una revolución. Los avances en los próximos años deben lograr que disminuya el tiempo de producción de las vacunas anuales, incrementar y mejorar la eficacia protectora en todas las edades (en especial en las poblaciones de mayor riesgo), y conseguir una mejor concordancia entre los virus circulantes y las cepas vacunales.

Están en sus primeras fases de desarrollo clínico vacunas frente a proteínas comunes de todas las cepas de virus de la gripe, la nucleoproteína (NP) y la proteína M1, con el fin de obtener una vacuna que no precise una reformulación anual frente a los cambios antigénicos que presentan la H y la N de las cepas de gripe A utilizadas actualmente en todas las vacunas. Los resultados son aún muy preliminares, pero en un estudio de fase I la vacuna fue segura y muy inmunógena, y la respuesta obtenida de estimulación de células T fue muy superior a la inducida por cualquier otra estrategia de vacunación antigripal (39).

## ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN EN ESPAÑA

La vacunación antigripal es la estrategia más eficaz para prevenir la infección por el virus de la gripe. Cuando se plantea introducir una vacuna en un calendario de vacunación universal, deben analizarse los siguientes criterios (40):

- Justificación y epidemiología de la enfermedad: morbilidad y mortalidad.
- Seguridad de la vacuna.

- Eficacia de la vacuna.
- Beneficio de la vacunación: individual y poblacional.
- La medida debe tener un balance coste/efectividad razonable.

Algunos países han establecido la vacunación sistemática frente a la gripe estacional en niños y adultos como medida coste-efectiva desde la perspectiva de salud pública, aunque con una aceptación irregular por parte de la población. Existen distintas posibles estrategias de prevención con vacunas frente a la gripe: vacunación selectiva de los pacientes con enfermedades de base, sistemática en mayores de 60-65 años, sistemática en la edad pediátrica o sistemática para toda la población. En la mayoría de los países de Europa, la vacunación anual frente a la gripe estacional va dirigida sistemáticamente a los mayores de 60-65 años y a los pacientes de riesgo (Tabla 1). Finlandia y el Reino Unido han establecido programas de vacunación sistemática en la infancia en distintos rangos de edad. En España, las recomendaciones oficiales establecen la vacunación antigripal anual de las personas que pertenecen a los grupos de riesgo y sus convivientes, y la vacunación anual de los mayores de 65 años (60 años en algunas comunidades autónomas).

### Vacunación selectiva en grupos de riesgo en la infancia

A pesar del gran impacto de la enfermedad en la infancia y su alta tasa de ataque, la gripe representa sólo un pequeño porcentaje del total de los procesos respiratorios febriles que los niños presentan durante el invierno, con unas complicaciones en los niños sanos habitualmente leves (OMA, sobreinfección respiratoria...) y sin evidencia de que estas y la mortalidad aumenten en los menores de 2 años sanos (exceptuando los menores de 6 meses), a pesar de su mayor tasa de hospitalización (1,2,41). En cambio, son los niños con factores de riesgo quienes presentan un incremento neto de las tasas de hospitalización a todas las edades, de 2,5 a 5 veces más para cada rango de edad en comparación con los niños sanos, y con mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad (2,6).

La no disponibilidad de vacunas con eficacia demostrada en los niños menores de 2 años es un obstáculo para generalizar la indicación de la vacunación sistemática precisamente en estas edades en que la tasa de hospitalización es más alta y el beneficio individual de la vacunación debería ser máximo.

Se ha intentado evaluar en estudios epidemiológicos el beneficio poblacional de la vacunación infantil, con resultados muy variables: en algunos estudios comunitarios no se ha demostrado ningún beneficio, en otros cierto beneficio y en alguno se ha obtenido un gran beneficio. En una revisión sistemática de medicina basada en la evidencia se concluye que no existen datos concluyentes que evidencien que la vacunación sistemática en los niños reduzca la transmisión de la gripe a la comunidad (nivel de evidencia D, grado de recomendación 1a) (42).

Todos los niños mayores de 6 meses pueden vacunarse frente a la gripe si no presentan contraindicaciones. La vacunación sistemática frente a la gripe estacional podría establecerse como medida de salud pública, y probablemente sería coste-efectiva, pero considerando el relativo beneficio individual de las vacunas actuales, en especial en la infancia y en el niño sano, es complejo conseguir una adecuada aceptación de esta vacunación que garantice una elevada cobertura en la población. Para obtener un impacto significativo que controlara la extensión de la enfermedad en la comunidad deberían conseguirse coberturas entre el 70% y el 80% de la población, objetivo todavía muy lejano incluso en países como los Estados Unidos, donde han incluido la recomendación de la vacunación sistemática a partir de los 6 meses de edad (con coberturas de aproximadamente el 40%) (1,2,43).

Por estas razones, en España, el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) establece la recomendación de vacunar frente a la gripe estacional como estrategia claramente beneficiosa cuando se dirige a las personas pertenecientes a los grupos de riesgo, colectivos en que esta vacunación representa una oferta de salud incuestionable. En relación a la infancia, el CAV-AEP (6) recomienda la vacunación de:

- Niños a partir de 6 meses de edad y adolescentes con situaciones o enfermedades de base (grupos de riesgo, véase la Tabla 1).
- Niños mayores de 6 meses y adolescentes que son contactos domiciliarios (convivientes) de pacientes (niños o adultos) pertenecientes a grupos de riesgo.

También deben vacunarse frente a la gripe estacional los adultos que son contactos domiciliarios (convivientes o cuidadores) de niños, adolescentes o adultos que pertenecen a los grupos de riesgo. Es especialmente importante la vacunación del entorno familiar cuando existen lactantes menores de 6 meses con factores de riesgo, ya que estos no pueden recibir la vacuna.



Es necesaria la implicación de todo el personal sanitario, las autoridades sanitarias y los agentes sociales, para transmitir de forma especial a los padres y cuidadores de niños y adolescentes pertenecientes a los grupos de riesgo la conveniencia de la vacunación anual frente a la gripe estacional en las situaciones indicadas. A pesar de esta recomendación, la cobertura de vacunación de estos niños sigue siendo baja en nuestro país (<40%), y para ellos sí representa un gran beneficio individual. La vacunación de este colectivo es hoy por hoy una prioridad y una asignatura pendiente. Precisamente, la baja cobertura de vacunación conseguida con esta estrategia selectiva de vacunación limitada a pacientes con enfermedades de base es la que cuestiona la utilidad de la medida y justifica el planteamiento de la vacunación universal como una estrategia más beneficiosa y más coste-efectiva, tanto para las personas de los grupos de riesgo como para toda la población.

### Vacunación sistemática en la infancia

Teniendo en cuenta que la gripe estacional afecta especialmente a los niños, que la padecen y se convierten en diseminadores de la infección para toda la población, es necesario plantear una estrategia eficaz que permita evitar su enfermedad, lo que redundará en una protección indirecta para el resto de la población. También distintas situaciones patológicas en los niños hacen que se conviertan en sujetos susceptibles a que la gripe desestabilice la enfermedad de base que padecen.

Desde hace tiempo se ha hecho una política vacunal dirigida fundamentalmente a la población pediátrica con patología de riesgo: neuropatías crónicas, diabetes, enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, enfermedades oncológicas o hematológicas, obesidad mórbida, etc. También los niños sanos deberían ser vacunados cuando conviven con personas con patología de riesgo. A pesar de que estas indicaciones son claras y contundentes, el número de niños con factores de riesgo que se vacunan frente a la gripe es muy inferior al número real de candidatos a ser vacunados.

Por estas razones, varios países han optado por la vacunación universal de toda la población o por la vacunación universal frente a la gripe de la población infantil, o en un rango concreto de edades pediátricas. Uno de los proyectos nacionales que ya se han puesto en marcha en Europa, en concreto en Inglaterra y Gales, es la vacunación sistemática de la población infantil de 2, 3 y 4 años de edad. Teniendo en cuenta que los niños son los principales propagadores del virus de la gripe para toda la población, esta

medida, además de la reducción de casos en la cohorte vacunada, ampliaría su efectividad por el beneficio indirecto con la reducción de casos en sus contactos comunitarios.

En los Estados Unidos, a pesar de la vacunación universal, las coberturas alcanzadas no superan el 40% de la población. La necesidad de vacunación anual y la administración parenteral de la vacuna son, entre otros, serios inconvenientes para mejorar la aceptación de la vacuna.

La vacunación sistemática en una parte restringida de la población pediátrica, además de la vacunación de los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo y de los mayores de 65 años, como está realizando el Reino Unido, es un objetivo también ambicioso, pero más asumible. La utilización de la vacuna atenuada intranasal en la infancia, mejor tolerada, mejor aceptada por los padres y los pacientes, y con mayor eficacia que las inactivadas parenterales, facilita enormemente este objetivo. Ante el buen desarrollo del programa en el Reino Unido con la vacuna intranasal, el proyecto se amplía progresivamente a un rango de edades pediátricas mayor, con el objetivo final de extender la vacunación antigripal desde los 2 años hasta los 17 años de edad (44).

Otros países también han desarrollado programas de vacunación antigripal universal en los niños de diversas edades: Finlandia, Austria, Chile, Canadá y Australia ya lo han hecho, y es de esperar que tras estos países pioneros aumenten los programas vacunales en otros lugares.

La futura disponibilidad de nuevas vacunas adyuvadas, más eficaces, especialmente en los niños pequeños (menores de 2 años), más inmunógenas, con mayor protección cruzada frente a cepas no concordantes, y cuya protección sea más duradera, es muy posible que facilite aún más la recomendación de una vacunación universal en la edad pediátrica (41,45).

## **Vacunación antigripal en el adulto: ¿selectiva en grupos de riesgo o vacunación universal? Pros y contras**

### *Vacunación selectiva según los grupos de riesgo*

Argumentos a favor:

- Son los grupos que tienen más riesgo de presentar formas graves de la enfermedad y de desarrollar complicaciones con hospitalización y muerte.
- Es una medida preventiva adecuada a cada grupo.
- La vacunación puede integrarse en su asistencia habitual; se integra la prevención con la asistencia.

- Técnicamente es idónea: pueden establecerse pautas específicas según el tipo y el grado de la patología.

Argumentos en contra:

- Reducida masa poblacional cubierta.
- Dificultad para organizar diversos programas vacunales en paralelo.
- Posible fragmentación del grupo familiar ante la vacunación: cada sujeto podría ser dirigido a un programa distinto según su estado de salud o su enfermedad de base.
- Posible escasa colaboración por parte de algunos especialistas.

### *Vacunación universal*

Argumentos a favor:

- Se evita la infección gripal en una gran masa de población.
- Se evitan formas graves, complicaciones, hospitalizaciones y muertes.
- Se evitan bajas laborales, absentismo y reducción de la productividad.
- Se evitan ausencias de la escuela, con repercusión en la familia.
- Incluso una pequeña eficacia o una reducida cobertura representan un gran beneficio para la población.
- No es necesaria una pretensión de exhaustividad, es decir, que la cobertura sea muy amplia.

Argumentos en contra:

- Se requiere una vacunación periódica (anual).
- Es una vacunación general, poco adaptada a cada sujeto y cada patología.
- Generaría gran controversia, por las visiones opuestas sobre las vacunas.
- La metodología actual para seleccionar las cepas a incluir es poco óptima, pues puede producirse *mismatch*.
- La eficacia/efectividad actual de las vacunas es moderada o reducida para algunas categorías de edad.

- Debería organizarse una notable estructura asistencial.
- El coste sería elevado.
- Genera una cierta medicalización de la sociedad.
- Las vacunas administradas por vía parenteral producen una afectación de la integridad corporal.

## CONCLUSIONES

La mayor tasa de ataque de la gripe se observa en la edad pediátrica, y su impacto genera un gran consumo de recursos sanitarios, una tasa significativa de absentismo escolar, un porcentaje variable de complicaciones por sobreinfección bacteriana (OMA, etc.) y una alta tasa de hospitalización en los menores de 2 años.

Los niños son el primer eslabón en la transmisión de la enfermedad a otros niños y adultos de su entorno, y desempeñan un papel crucial en la extensión del brote epidémico estacional al resto de la comunidad.

Los niños y los adultos con enfermedades de base son un colectivo de alto riesgo de presentar formas graves, complicaciones y mayores tasas de hospitalización y de mortalidad si padecen gripe. También los mayores de 60 años, con independencia de que presenten factores de riesgo, son por su edad un grupo que, aun siendo el de menor tasa de incidencia de gripe, presenta las mayores tasas de hospitalización, complicaciones y mortalidad.

Por sus características epidemiológicas, la gripe es una enfermedad de gran impacto en la comunidad, es un problema de salud pública y es deseable disponer de una estrategia preventiva eficaz. La vacunación antigripal es, a día de hoy, la estrategia más eficaz para prevenir la infección por el virus de la gripe.

Existen distintas posibles estrategias de prevención con vacunas frente a la gripe: vacunación selectiva de los pacientes con enfermedades de base, sistemática en los mayores de 60-65 años, sistemática en la edad pediátrica o sistemática para toda la población. Algunos países han establecido la vacunación sistemática frente a la gripe estacional en niños y adultos como medida coste-efectiva desde la perspectiva de salud pública.

En ausencia de vacunación universal, es prioritaria la vacunación de las personas pertenecientes a grupos de riesgo, los adultos mayores de 60-65 años y todo el personal sanitario, además de otros profesionales de servicios esenciales para la comunidad.

La vacuna atenuada intranasal tetravalente, con mayor eficacia que las vacunas inactivadas, y con mejor tolerabilidad y aceptabilidad, tanto por los padres como por los niños al no requerir administración parenteral, con un buen perfil de seguridad y con una mayor protección cruzada para variantes antigénicas menores, debería considerarse a día de hoy como una opción sólida para plantear una vacunación universal en la infancia, al menos en el rango de edad con mayor tasa de ataque de la gripe y con más capacidad de transmisión, como son los niños de 2 a 6 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Influenza. En: Pickering LK, editor. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 439-53.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Early Release. 2010;59:1-62.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Informe de vigilancia de la gripe en España. Temporada 2013-2014. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2014.
4. Fraaij PLA, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine*. 2011;29:7524-8.
5. Marès J, van Esso DL. Infecciones por virus de la gripe y virus parainfluenza. En: Moro M, Málaga S, Madero L, editores. Cruz: Tratado de pediatría. 11ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2014. p. 920-6.
6. Moreno D, Álvarez FJ, Arístegui J, Merino M, Ruiz-Contreras J, Cilleruelo MJ, et al. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la campaña 2014-2015. Disponible en: [http://vacunasae.org/sites/vacunasae.org/files/Recomendaciones\\_vacgripe\\_CAV-AEP\\_2014-15.pdf](http://vacunasae.org/sites/vacunasae.org/files/Recomendaciones_vacgripe_CAV-AEP_2014-15.pdf)
7. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:445-54.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza. United States, 1976-2010. MMWR. 2010;59:1057-62.
9. Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol Rev*. 1996;18:64-71.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity - United States, September 30, 2012 - February 9, 2013. MMWR. 2013;62:124-30.
11. Badía X, Roset M, Francés JM, Álvarez C, Rubio C. Estudio de costes de la gripe. *Atención Primaria*. 2006;38:260-7.
12. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879.

13. González de Dios J, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Piedra PA, Corretger JM, Moreno-Pérez D. Vacunación antigripal universal en pediatría, ¿sí o no? *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:261.e1-11.
14. Vesikari T, Fleming DM, Arístegui J, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006;118:2298-312.
15. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis on nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009;27:1101-10.
16. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11:153.
17. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med*. 1995;333:889-93.
18. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson T. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001269.
19. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44.
20. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD001269.
21. Kissling E, Valenciano M, Buchholz U, Larrauri A. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill*. 2014;19(6):pii=20701. (Consultado el 30-03-2014.) Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20701>
22. Kelly H, Steffens I. Complexities in assessing the effectiveness of inactivated influenza vaccines. *Euro Surveill*. 2013;18(7):pii=20403. (Consultado el 30-03-2014.) Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20403>
23. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated influenza illnesses and hospitalizations averted by influenza vaccination – United States, 2012–13 influenza season. *MMWR*. 2013;62:997-1000.
24. Jefferson T, Pietrantonj C, Al-Ansary L, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2:CD004876.
25. Castilla J, Martínez-Artola V, Salcedo E, Martínez-Baz I, Cenoz MG, Guevara M, et al. Vaccine effectiveness in preventing influenza hospitalizations in Navarre, Spain, 2010–2011: cohort and case-control study. *Vaccine*. 2012;30:195-200.
26. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Flud®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly. A matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:144-52.
27. Fry AM, Kim IK, Reed C, Thompson M, Chaves SS, Finelli L, et al. Modeling the effect of different vaccine effectiveness estimates on the number of vaccine prevented influenza associated hospitalizations in older adults. *Clin Infect Dis*. 2014;59:406-9.

28. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359:1555-64.
29. Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, Rochat R, Klugman KP, Stoll BJ, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2011;8:e1000441.
30. Thompson MG, Li DK, Shifflett P, Sokolow LZ, Ferber JR, Kurosky S, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2014;58:449-57.
31. Nicholson KG, Botha JL, Colquhoun AJ. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect*. 1997;119:335-41.
32. Faruque A, Lindley MC, Allred N, Weinbaum CM, Grohskopf L. Effect of influenza vaccination of health care personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;58:50-7.
33. Marès J, Rodrigo C, Moreno D, Cilleruelo MJ, Barrio F, Buñuel JC, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la gripe en pediatría (2009-2010). *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:144.e1-12.
34. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med*. 2009;361:2424-35.
35. Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, O'Hagan DT, et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:563-71.
36. Vesicari T, Marcus K, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011;365:1406-16.
37. Huckriede A, Bungener L, Stegman T, Daemen T, Medema J, Palache AM, et al. The viro-some concept for influenza vaccines. *Vaccine*. 2005;23 (Suppl 1):S26-38.
38. Salleras L, Domínguez A, Pumarola T, Prat A, Marcos MA, Garrido P, et al. Effectiveness of virosomal subunit influenza vaccine in preventing influenza-related illnesses and its social and economic consequences in children aged 3-14 years: a prospective cohorts study. *Vaccine*. 2006;24:6638-42.
39. Berthoud TK, Hamil M, Lillie PJ, Hwenda L, Collins KA, Ewer KJ, et al. Potent CD81 T-cell immunogenicity in humans of a novel heterosubtypic influenza A vaccine, MVA-NP+M1. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1-7.
40. Heikkinen T, Booy R, Campins M, Finn A, Olcén P, Peltola H, et al. Should healthy children be vaccinated against influenza? *Eur J Pediatr*. 2006;165:223-8.
41. Corbeel L. Should healthy children be vaccinated against influenza? Comments about this query. *Eur J Pediatr*. 2007;166:629-31.
42. Asociación Española de Pediatría (AEP), Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE). Informe técnico en pediatría sobre la gripe pandémica A (H1N1). Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/informe-tecnico-en-pediatría-sobre-gripe-pandemica-h1n1>

43. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2012;61:613-8.
44. Pebody RG, Green HK, Andrews N, Zhao H, Boddington N, Bawa Z, et al. Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill*. 2014;19(22):pii=20823.
45. Vesikari T. Emerging data on the safety and efficacy of influenza vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:S159-61.





# Nuevas perspectivas de la vacunación frente al virus del papiloma humano en la mujer adulta

## INTRODUCCIÓN

En España, las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) están financiadas para su administración en al menos una cohorte de niñas entre los 11 y los 14 años de edad dentro de los programas de vacunación de cada comunidad autónoma. Tanto la vacuna VPH-6/11/16/18 (Gardasil®) como la vacuna VPH-16/18 AS04 (Cervarix®) han demostrado una elevada inmunogenicidad y una eficacia protectora próxima al 100% cuando se administran, con la pauta adecuada, a mujeres no expuestas a los tipos vacunales. Por este motivo, las recomendaciones de salud pública incluyen la vacunación de niñas y jóvenes antes del inicio de las relaciones sexuales, y dentro de los programas de vacunación sistemática, con tal de obtener el máximo potencial preventivo.

La vacunación en mujeres de mayor edad, después del inicio de las relaciones sexuales, incluye una población muy heterogénea (mujeres expuestas al VPH pero no infectadas, mujeres con infección previa o actual, mujeres con lesión cervical premaligna presente o tratada), en la cual el beneficio de la vacuna puede ser variable y la recomendación debe individualizarse.

Pocos países recomiendan, desde el punto de vista de salud pública, la vacunación de las mujeres adultas jóvenes (hasta los 25-26 años). De hecho, la mayoría de los países no incluyen en sus recomendaciones a las mujeres ma-

yores de 19 años, y dejan que el médico y la mujer decidan de forma individualizada. Actualmente, los ensayos clínicos en mujeres mayores de 25 años han confirmado la gran eficacia preventiva de la vacuna tetravalente hasta los 45 años de edad y de la vacuna bivalente en mujeres de hasta 26 años.

Estudios recientes evidencian que las vacunas frente al VPH son seguras y que previenen la infección por los genotipos vacunales a cualquier edad, y por tanto, potencialmente, cualquier mujer se beneficiaría de la vacunación. Por otra parte, desde la perspectiva de salud pública, la vacunación sistemática de mujeres de mayor edad debe tener en cuenta la relación coste-efectividad. Para que la rentabilidad de la vacunación en las mujeres mayores se asemeje a la obtenida en las jóvenes, el coste de la vacuna tendría que disminuir, o el cribado en estas mujeres vacunadas debería reducirse sustancialmente o eliminarse.

En este capítulo se exponen algunos aspectos relacionados con la vacunación en la edad adulta, como son el riesgo de infección por el VPH a lo largo de la vida, el riesgo de lesiones precursoras y de cáncer cervical, la eficacia y la efectividad vacunales, y los beneficios de la vacunación en mujeres con infección o lesión premaligna, en especial las que requieren tratamiento, y en las mujeres con inmunodepresión. Por último, la vacunación de la mujer adulta implica reconsiderar la prevención secundaria o el cribado en estas mujeres.

## **RIESGO DE INFECCIÓN POR EL VPH Y PERSISTENCIA EN LAS MUJERES A LO LARGO DE LA VIDA**

La mayor prevalencia de infección por el VPH se observa tras el inicio de las relaciones sexuales (en general antes de los 25 años de edad). A partir de los 30 años de edad, la prevalencia disminuye en mayor o menor medida según el comportamiento sexual. Sin embargo, el riesgo de nuevas infecciones permanece significativamente alto toda la vida. Estudios en mujeres de mediana edad muestran una tasa de adquisición anual de VPH de alto riesgo del 5% al 15%, con más riesgo de persistencia a mayor edad.

En España, el estudio CLEOPATRE confirma una prevalencia global de infección por el VPH ajustada por la edad del 14,3% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 13,1-15,5). La prevalencia según el grupo de edad fue del 28,8% (IC95%: 26,6-31,1) para las mujeres de 18-25 años, del 13,4% (IC95%: 10,7-16,0) para las de 26-45 años y del 7,9% (IC95%: 6,2-9,6) para las de 46-65 años de edad (1).

**Tabla 1. Incidencia y prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano. Aspectos clave.**

- El riesgo de nuevas infecciones por el VPH en mujeres sexualmente activas permanece significativamente alto a lo largo de toda la vida.
- Cada año se estima que entre el 5% y el 15% de las mujeres de mediana edad adquieren una nueva infección por el VPH.
- El riesgo acumulado de infección por el VPH durante 5 años en mujeres menores de 30 años es del 30% al 46%, y en las mayores de 30 años es del 12% al 30%.
- El riesgo de infección por el VPH disminuye de manera paulatina con la edad, pero sigue siendo significativamente alto incluso por encima de los 45 años.
- La tasa anual de adquisición del VPH 16 o 18 en mujeres mayores de 25 años es del 1% al 2%.
- La persistencia del VPH se incrementa con la edad.
- El riesgo de cáncer cervical en las mujeres tratadas de CIN es cuatro a cinco veces mayor que el de la población general, y está relacionado con la persistencia o la reinfección por el VPH.
- El control postratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial debe ser estricto. La citología y el test del VPH permiten detectar futuras reinfecciones y recidivas.

Se estima que la tasa anual de infección por el VPH de los tipos 16 y 18 en mujeres mayores de 25 años es del 1% al 2%. Concretamente, el riesgo de nuevas infecciones por VPH-16 en un periodo de 3 años se mantiene elevado con la edad: en la década de los 20 años es del 3,7% (IC95%: 1,3-10,2), y en la década de los 50 años es del 3,0% (IC95%: 1,7-5,2). Cifras semejantes se observan para las nuevas infecciones por VPH-18 (2). La Tabla 1 resume los aspectos clave de la incidencia y la prevalencia de la infección por el VPH.

En conclusión, una importante proporción de mujeres mayores de 25 años se infecta de nuevo por el VPH, especialmente por los genotipos 16 y 18, con una probabilidad de persistencia que aumenta con la edad, lo que se traduce en un riesgo significativo de desarrollar cáncer de cuello de útero a lo largo de la vida.

### **Riesgo de lesiones precursoras y de cáncer cervical en relación con la edad**

El riesgo de cáncer de cuello uterino en las mujeres adultas se relaciona con: a) el comportamiento sexual de las mujeres y de sus parejas; b) la ausencia

de anticuerpos específicos frente al VPH en cerca del 50% de las mujeres; c) incluso el desarrollo de anticuerpos no es sinónimo de protección, ya que el riesgo de reinfección por el mismo VPH es semejante al de las mujeres seronegativas; d) la persistencia del VPH, claramente incrementada con la edad, y que en parte se atribuye a la inmunosenescencia.

El riesgo de desarrollar neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 3 o cáncer cervical depende en gran medida del tipo de VPH. En las mujeres con citología negativa y VPH positivas para los tipos 16 y 18, el riesgo de progresión a CIN-3 en el seguimiento a 10 años es del 17,2% (IC95%: 11,5-22,9%) y del 13,6% (IC95%: 3,6-23,7%), respectivamente. Para los tipos oncogénicos, no 16 ni 18, el riesgo es del 3% (IC95%: 1,9-4,2%) (3).

En definitiva, las mujeres adultas, a mayor edad presentan una menor capacidad de respuesta inmunitaria (inmunosenescencia), lo que se traduce en una mayor probabilidad de persistencia del VPH y, en consecuencia, un mayor riesgo de desarrollar con el tiempo lesiones premalignas o cáncer.

## EFICACIA Y EFECTIVIDAD VACUNAL

Las vacunas actualmente disponibles demostraron en los estudios de fase 3 una elevada eficacia protectora frente a las lesiones precursoras (CIN-2/3 y adenocarcinoma in situ) causadas por los VPH vacunales. En la población según protocolo (pacientes no expuestas a las que se administraron las tres dosis correctamente), la eficacia preventiva fue del 95% al 100%. La eficacia vacunal fue del 45% al 60% en el subgrupo de mujeres que, en el momento de administración de la vacuna, tenían una posible infección prevalente o una lesión, o no habían cumplido correctamente con la pauta vacunal, es decir, en la población por intención de tratar (ITT) o en la cohorte total de vacunación.

Desde la autorización de las vacunas en el año 2006 se han administrado más de 120 millones de dosis en más de 120 países. La efectividad de las vacunas o su impacto preventivo en la vida real empieza a ser evidente en las verrugas genitales y las lesiones intraepiteliales, ya que el tiempo entre la infección y una lesión prevenible es relativamente corto. Por el contrario, la reducción de la incidencia de cáncer de cuello de útero será evidente tras 20 a 30 años de iniciada la vacunación, pues este cáncer suele aparecer varias décadas después de la infección.

Actualmente, los países que incluyeron la vacuna frente al VPH en el calendario vacunal con una amplia cobertura ya han descrito los prime-

ros datos de efectividad vacunal en la población general, constatando una reducción evidente de la prevalencia de infección por VPH, de verrugas genitales y de lesiones premalignas (CIN-2/3) (4).

Markowitz et al. (5) describieron en los Estados Unidos una disminución del 56% en la prevalencia de los tipos de VPH vacunales en mujeres sexualmente activas de 14-19 años de edad, durante el periodo 2007-2010, en comparación con la era anterior a la vacuna (2003-2006).

Australia implementó, desde abril de 2007, un programa de vacunación sistemática financiado hasta los 26 años de edad. A los 4 años se observó una reducción de las verrugas genitales en las mujeres menores de 21 años del 92,6% (del 11,5% en 2007 al 0,85% en 2011), y del 72,6% en las mujeres de 21 a 30 años de edad. En el año 2011, los nuevos diagnósticos en mujeres menores de 21 años representaron menos del 1%. Además, se observó un descenso significativo de las verrugas genitales en los varones heterosexuales durante el mismo periodo (81,1% en los menores de 21 años y 51,1% en los de 21-30 años), explicable por la inmunidad de grupo (6).

En otros países también se ha constatado la efectividad de la vacuna en la reducción de las verrugas genitales. En Bélgica, las mujeres de 16 a 20 años de edad no vacunadas tuvieron ocho veces más riesgo de tener condilomas que las vacunadas, y la reducción de tratamientos gracias a la vacunación fue del 87,1% en un periodo de 4 años. En Suecia, las mujeres de 15-19 años de edad, entre 2007 y 2011, presentaron una reducción de verrugas genitales del 41% (disminución media anual de 0,5 casos por 100.000 habitantes). En Dinamarca, las verrugas genitales en las mujeres de 16-17 años de edad con una cobertura vacunal superior al 85% prácticamente se han eliminado (7).

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis sobre el impacto de la vacunación frente al VPH, de ámbito poblacional, constata que en los países con coberturas vacunales mayores del 50% se observa un claro beneficio de la vacuna en las mujeres de 13-19 años de edad. En concreto, se constata un descenso del 68% de la prevalencia de infección por el VPH de los tipos 16 y 18 (riesgo relativo [RR]: 0,32; 0,19-0,56), una reducción del 28% de las infecciones por VPH 31, 33 y 45, o protección cruzada (RR: 0,72; 0,54-0,96), y una reducción del 61% en la incidencia de verrugas genitales (RR: 0,39; 0,22-0,71). Además, se observa un efecto rebaño en las mujeres de 20-39 años de edad y en los varones menores de 20 años. En países con coberturas inferiores al 50% se registran menores descensos de la infección por el VPH (50%) y de las verrugas genitales (14%), sin efecto de protección cruzada ni de inmunidad de grupo (8).

## VACUNACIÓN FRENTE AL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES MAYORES DE 25 AÑOS. INMUNOGENICIDAD, EFICACIA Y SEGURIDAD

Un porcentaje variable de mujeres mayores de 25 años han estado expuestas a los tipos vacunales. Diversos estudios muestran que la infección prevalente por algún tipo de VPH no impide que la vacuna induzca protección frente a la infección incidente por otro tipo de VPH. También se sabe que la respuesta de anticuerpos en la infección natural no protege por completo de la reinfección. Por todo ello, la vacuna frente al VPH puede tener especial interés en este subgrupo de mujeres de mayor edad.

En el momento actual ambas vacunas han demostrado su eficacia en las mujeres mayores de 25 años. La vacuna tetravalente, en un ensayo multicéntrico (FUTURE III) con 3819 mujeres de 24 a 45 años de edad, ha demostrado un buen perfil de inmunogenicidad con una eficacia del 88,7% (IC95%: 78,1-94,8) frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, adenocarcinoma in situ y cánceres cervicales relacionados con los VPH 6, 11, 16 o 18 en la población por protocolo. Además, la falta de acontecimientos adversos tras la administración de la vacuna confirma igualmente su seguridad (9).

La vacuna bivalente también ha demostrado su inmunogenicidad y eficacia en el estudio VIVIANE, que incluyó 5752 mujeres mayores de 25 años. La eficacia en la población según protocolo fue del 81,1% (IC del 97,7%: 52,1-94,0) frente a CIN-1+ o infección persistente a 6 meses. También se evidenció protección cruzada (eficacia frente a la infección persistente a los 6 meses por VPH-31/45 del 77,6% [45,4-92,3] en la cohorte por protocolo y del 43,6% [16,7-62,2] en la cohorte total de vacunación) (10).

Cabe destacar que en las mujeres adultas es muy interesante valorar la eficacia vacunal en el subgrupo ITT, que incluye a todas las que han recibido al menos una dosis de la vacuna, independientemente de que exista infección prevalente o lesiones asociadas a los tipos vacunales. El análisis de este subgrupo puede considerarse una aproximación a la efectividad de la intervención en la población general. La eficacia, para una combinación de variables, en la población ITT y para los tipos vacunales, fue del 47,2% para la vacuna tetravalente y del 43,9% para la bivalente.

En conclusión, ambas vacunas son inmunógenas, eficaces y seguras en las mujeres mayores de 25 años. Aunque la eficacia vacunal disminuye con

la edad, hay mujeres de todas las edades que se beneficiarán de la vacuna frente al VPH.

## VACUNACIÓN FRENTE AL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN LAS MUJERES CON LESIONES CERVICALES PREMALIGNAS

Las mujeres con lesiones cervicales premalignas tratadas tienen cinco a diez veces más riesgo de cáncer de cuello uterino que la población general, y un riesgo de recurrencia del 5% al 25%. La persistencia del VPH después del tratamiento es uno de los principales factores de riesgo para la recurrencia de las lesiones. La mayoría de las pacientes aclaran la infección durante los meses posteriores al tratamiento, pero en algunos casos la inmunidad natural no es capaz de aclarar la infección o de proteger frente a una posible reinfección por los mismos tipos virales, lo que se traduce en un riesgo de desarrollar una nueva lesión.

La vacunas frente al VPH no han demostrado beneficio terapéutico en pacientes con CIN (la vacuna no implica ningún cambio en el potencial evolutivo de la lesión actual). Sin embargo, el beneficio de vacunar a las mujeres con lesiones tributarias de tratamiento procede de algunos estudios que a continuación se comentan.

La vacuna tetravalente ha demostrado tener una eficacia del 48,3% (IC95%: 19,1-67,6) en la prevención de nuevas lesiones cervicales, por cualquier tipo de VPH, en mujeres tratadas de CIN-1+. Asimismo, la eficacia frente a CIN-2, independientemente del tipo de VPH, fue del 64,9% (IC95%: 20,1-86,3).

La vacuna bivalente en mujeres tratadas quirúrgicamente de CIN mostró una significativa reducción del riesgo de nuevas lesiones postratamiento (eficacia vacunal frente a CIN-2+ independientemente del tipo de VPH) del 88,2% (IC95%: 14,8-99,7).

Un estudio sobre 737 mujeres con CIN-2/3 sometidas a conización cervical a las que se administró de forma aleatorizada vacuna tetravalente (n = 370) o placebo (n = 377) demuestra que el porcentaje de recurrencias a los 2 años, con independencia del tipo vacunal, se redujo un 65% entre las vacunadas (recurrencia del 2,5% en las vacunadas y del 7,2% en las no vacunadas). La no vacunación era un factor de riesgo independiente para la recurrencia de CIN-2/3 en mujeres sometidas a conización (11).



En conclusión, las vacunas frente al VPH en las mujeres tratadas por lesiones cervicales aportan una significativa reducción del riesgo de desarrollar nuevas lesiones postratamiento.

## VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN MUJERES ADULTAS Y CRIBADO

La vacunación profiláctica frente al VPH es segura y previene la adquisición de los genotipos vacunales a cualquier edad, y por tanto todas las mujeres podrían beneficiarse de la vacunación. Sin embargo, cuando se compara la vacunación del VPH en mujeres mayores o menores de 25 años se observa más beneficio en las más jóvenes, en especial si se tiene en cuenta la población ITT. Incluso dentro de las cohortes más jóvenes, la eficacia vacunal en la cohorte de vacunación total disminuye al aumentar la edad. Por tanto, si bien la mayoría de las mujeres, con independencia de la edad, se beneficiarán de la vacunación, también es cierto que la proporción de mujeres que se benefician disminuye con la edad.

Desde el punto de vista de salud pública, la vacunación sistemática de las mujeres de mayor edad debe tener en cuenta la relación coste-efectividad. Para que la rentabilidad de la vacunación en las mujeres adultas se acerque a la obtenida en las más jóvenes, el coste de la vacuna tendría que disminuir considerablemente, o por el contrario, el cribado en estas mujeres con bajo riesgo de cáncer debería reducirse de manera sustancial o eliminarse.

Se han propuesto nuevas estrategias que integren vacunación y cribado en mujeres adultas, pero hasta el momento no están validadas. La primera consiste en vacunar a las mujeres adultas y realizar el cribado después de 1 año. Las mujeres con prueba del VPH negativa pueden salir del cribado o realizar un número muy limitado de pruebas hasta cumplir los 65 años, mientras que las mujeres VPH positivas probablemente correspondan a casos con infección persistente y deben monitorizarse muy estrechamente por su alto riesgo de CIN-2+. La segunda estrategia consiste en realizar la prueba del VPH y luego vacunar a las mujeres negativas, y seguir estrechamente a los casos positivos. En ambos escenarios, la vacunación persigue reducir al máximo el riesgo de nuevas infecciones por VPH de alto riesgo y, por tanto, el riesgo de lesiones precursoras, con tal de que estas mujeres puedan salir del cribado o realizarlo con una frecuencia sustancialmente inferior a como se realiza en la población no vacunada (12).

## VACUNACIÓN EN LAS MUJERES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA O CON INMUNODEPRESIÓN

Las personas que padecen algún tipo de inmunodepresión, como las infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o que requieren tratamientos inmunosupresores (receptoras de trasplantes o con enfermedades sistémicas), tienen una especial susceptibilidad a sufrir infecciones persistentes por el VPH, lesiones premalignas y cánceres asociados.

La inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas tetravalente y bivalente se han evaluado en diversos estudios, tanto en adultos como en niños infectados por el VIH. En conjunto, ambas fueron seguras y bien toleradas, sin efectos adversos sobre la enfermedad. La tasa de seroconversión superó el 95%, y los títulos de anticuerpos fueron aproximadamente la mitad de los alcanzados por las personas sin infección por el VIH de edad similar. Un ensayo clínico aleatorizado comparó directamente la inmunogenicidad y la seguridad de ambas vacunas en individuos mayores de 18 años infectados por el VIH. El título de anticuerpos frente al VPH 18 a los 7 y 12 meses fue significativamente mayor en quienes recibieron la vacuna bivalente (13).

Estos hallazgos apoyan los programas de vacunación específicos para jóvenes con infección por el VIH. En esta línea existen recomendaciones específicas sobre vacunación en población VIH positiva en los Estados Unidos y Australia. En España, algunas comunidades autónomas recomiendan y financian la vacuna en mujeres VIH positivas menores de 26 años.

## VACUNACIÓN EN MUJERES FUERA DE LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN SISTEMÁTICA. RECOMENDACIONES

Las vacunas frente al VPH se han implementado en la mayoría de los países del mundo dentro de los programas de vacunación sistemática (niñas a partir de los 9 años de edad y adolescentes hasta los 19 años). Muy pocos países recomiendan y financian la vacunación a mujeres hasta los 26 años. Por encima de esta edad, a pesar de que los estudios demuestran inmunogenicidad, eficacia y seguridad, la vacunación depende de la decisión individualizada del médico y de la paciente. En el momento actual, desde la perspectiva de salud pública, la vacunación sistemática en las mujeres mayores no se

plantea por motivos de coste-efectividad. Diversos estudios han identificado subgrupos específicos en los que la vacuna frente al VPH en mujeres adultas puede ser especialmente útil, como las pacientes con lesiones premalignas o sometidas a conización, o las mujeres inmunodeprimidas.

A continuación se exponen las recomendaciones recientemente aprobadas por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Asociación Española de Vacunología (AEV), la Sociedad Espa-

**Tabla 2. Recomendaciones y justificación de la vacunación en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática (14).**

- 1) La mayoría de las mujeres sexualmente activas, fuera de los programas de vacunación sistemática, pueden beneficiarse de la vacunación.
  - Riesgo significativo de adquirir nuevas infecciones por VPH y de mayor persistencia viral que aumenta con la edad.
  - Eficacia vacunal preventiva muy alta (>90%).
  - Buen perfil de seguridad, comparable al de las cohortes de vacunación sistemática.
- 2) Las mujeres adultas sin infección previa o actual por los tipos vacunales (población *naïve*) obtienen el máximo beneficio de la vacunación.
- 3) Las mujeres adultas con infección por alguno de los tipos vacunales obtienen una alta protección frente al resto de los tipos.
  - La vacuna no tiene efecto terapéutico, no modifica el curso de las infecciones existentes.
  - La coinfección por los tipos vacunales (16 y 18) en las mujeres mayores es sumamente rara (<1%).
- 4) Las mujeres con infecciones por VPH previas y aclaramiento viral (ADN negativas) pueden protegerse de la reinfección y la reactivación.
- 5) Hay ciertas evidencias de que la vacunación en mujeres sometidas a tratamiento de lesiones cervicales reduce el riesgo de segundas lesiones.
  - Las mujeres con lesiones cervicales tratadas constituyen un grupo especialmente susceptible de desarrollar nuevas lesiones e incluso cáncer cervical.
  - Los beneficios esperados de la vacunación en las mujeres tratadas son:
    - Lesión producida por tipos no vacunales: protección frente a nuevas infecciones por tipos vacunales.
    - Lesión producida por alguno de los tipos vacunales: protección frente al otro tipo y parcialmente frente a otros tipos no vacunales (protección cruzada).
    - Lesión producida por tipos vacunales y aclaramiento postratamiento: protección frente a la reinfección o reactivación por el mismo tipo vacunal.
    - Momento de administración de la vacuna en mujeres diagnosticadas o tratadas de lesiones cervicales: no se dispone de datos específicos sobre este aspecto. Con criterio vacunológico parece recomendable administrar la vacuna lo antes posible. No hay indicios de que la vacunación precoz pueda perjudicar a la eficacia y la seguridad de la vacuna ni al resultado del tratamiento.

ñola de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), en relación a la vacunación de este grupo de mujeres (14):

- La mayoría de las mujeres sexualmente activas, fuera de los programas de vacunación sistemática, pueden beneficiarse de la vacunación.
- Las mujeres adultas sin infección previa o actual por los tipos vacunales obtienen el máximo beneficio vacunal.
- Las mujeres adultas con infección por alguno de los tipos vacunales obtienen alta protección frente al resto de los tipos de VPH.
- Las mujeres con infecciones por VPH previas y aclaramiento viral pueden protegerse de la reinfección y la reactivación.
- Hay ciertas evidencias de que la vacunación en las mujeres sometidas a tratamiento de lesiones cervicales reduce el riesgo de segundas lesiones.

La Tabla 2 muestra la justificación para dichas recomendaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012;84:947-56.
2. Grainge MJ, Seth R, Guo L, Neal KR, Coupland C, Vryenhoef P, et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1680-5.
3. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1072-9.
4. Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, et al. Human papillomavirus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines.* 2015;3:3-12.
5. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis.* 2013;208:385-93.
6. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013;346:f2032.

7. Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checucci-Lisi G, Drury R. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Adv Ther.* 2015;32:10-30.
8. Drolet M, Bénard E, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programme: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:565-80.
9. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer.* 2011;105:28-37.
10. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet.* 2014;384:2213-27.
11. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013;130:264-8.
12. Castle PE, Schmeler KM. HPV vaccination: for women of all ages? *Lancet.* 2014;384:2178-80.
13. Toft L, Storgaard M, Müller M, Sehr P, Bonde J, Tolstrup M, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *J Infect Dis.* 2014;209:1165-73.
14. Torné A, Bayas JM, Castellsagué X, Castro M, García E, Martínez-Escoriza JC, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones. *Prog Obstet Ginecol.* 2012;55(Supl 1):10-31.

---

# Progresos en vacunología. Nuevas vacunas

---



# Vacunas frente al virus Ébola

## INTRODUCCIÓN

Desde diciembre de 2012, una epidemia de enfermedad por virus Ébola sin precedentes viene afectando a África Occidental; los países con más casos son Guinea Conakry, Sierra Leona y Liberia (Figs. 1 y 2). A día de hoy, el número total de casos supera en más de diez veces la suma de casos de Ébola o Marburg habidos en epidemias previas.

A partir del primer brote de Ébola, identificado en 1976 (en la República Democrática del Congo, cerca del río Ébola), se empezó a trabajar en la búsqueda de una vacuna segura y eficaz contra el virus. Una primera vacuna viva atenuada fue probada sin éxito en modelos animales.

Los pocos brotes conocidos de Ébola y Marburg ocurridos durante estos años previos al actual han hecho que la investigación sobre dichas vacunas no se considerara una prioridad mundial, y eso ha enlentecido el proceso. Sin embargo, en la última década continuaron varios estudios bajo las limitaciones que imponen el uso obligado de instalaciones de alta seguridad biológica y el manejo de este virus por parte de personal experto. Al tratarse de un virus letal, considerado de alto riesgo biológico, pocas instituciones se han querido involucrar.

Las escasas vacunas en desarrollo estaban hasta ahora en fases preclínicas poco avanzadas, aunque algunas con resultados esperanzadores en primates.

No ha sido hasta la aparición del brote actual, impactados por el gran número de casos, por la afectación de varios países y especialmente a raíz de los primeros enfermos en occidente, que la comunidad internacional

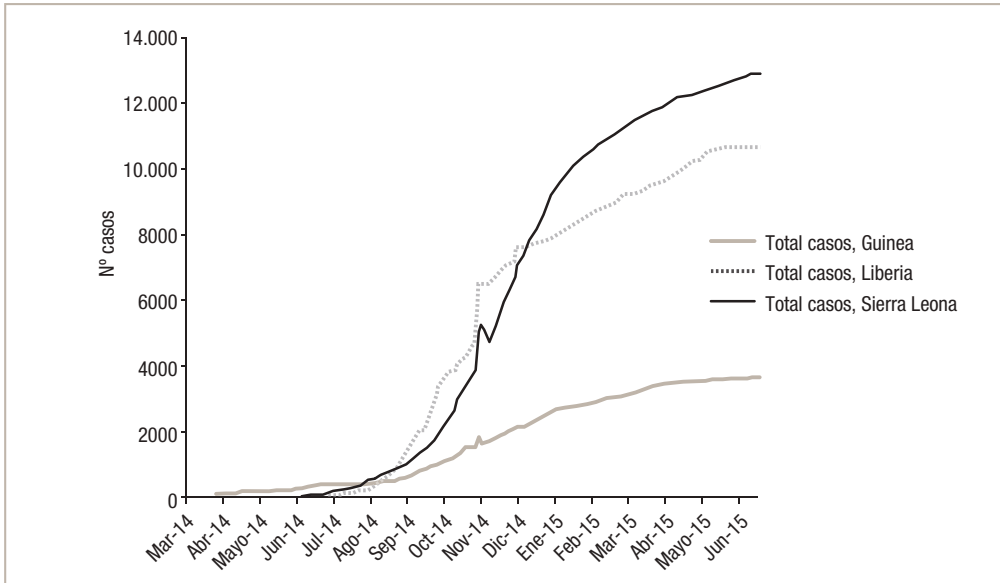


ha declarado la emergencia y se ha empezado a plantear la posibilidad de acelerar los ensayos clínicos en marcha, tanto de productos terapéuticos como de vacunas, con el fin de ayudar a acabar con la epidemia.

En agosto y septiembre de 2014, coincidiendo con el mayor ascenso del número de casos durante la epidemia y con la aparición de los primeros casos fuera de África, la Organización Mundial de la Salud y los principales organismos médicos, éticos y legales internacionales (Interim International Coalition of Medicines Regulatory Authorities) se reunieron con el fin de identificar y facilitar el acceso a productos terapéuticos y preventivos que puedan acabar con la epidemia. Entre ellos destacan dos vacunas en estado experimental, por sus resultados previos exitosos en primates, y se decide acelerar el proceso de los ensayos clínicos, de forma excepcional y ateniéndose a causas «éticas», según contempla la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para algunas circunstancias, en un intento de conseguir una vacuna que ayude a frenar la epidemia.

## VIRUS ÉBOLA

El virus Ébola pertenece a la familia *Filoviridae*, género *Filovirus* (Ébola y Marburg). Causa la fiebre del Ébola, enfermedad grave con una letalidad



**Figura 1.** Curva de casos hasta junio de 2015. Fuente: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/cumulative-cases-graphs.html>

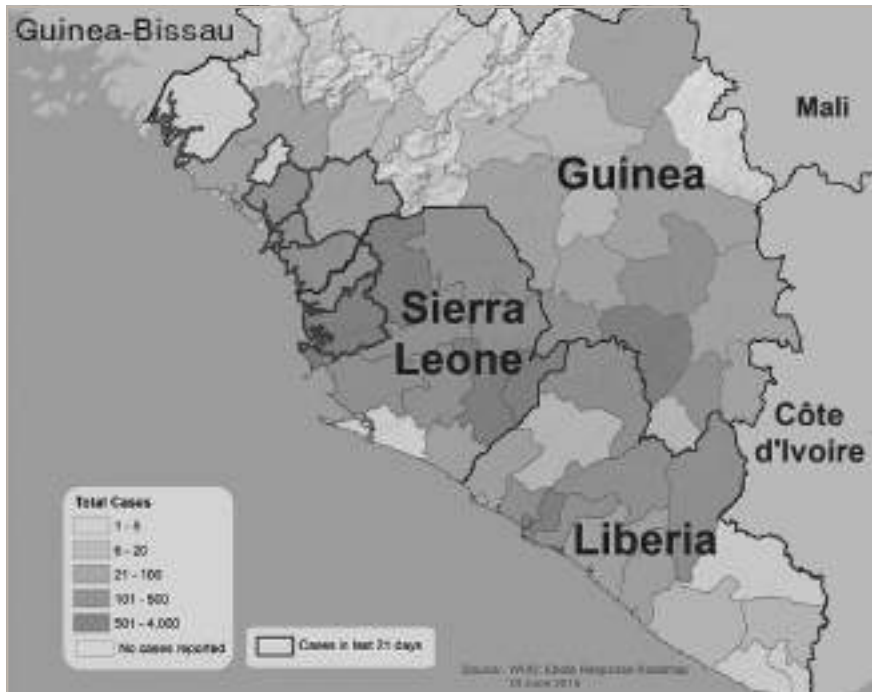


Figura 2. Distribución de los últimos casos en junio 2015. Fuente: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/distribution-map.html>

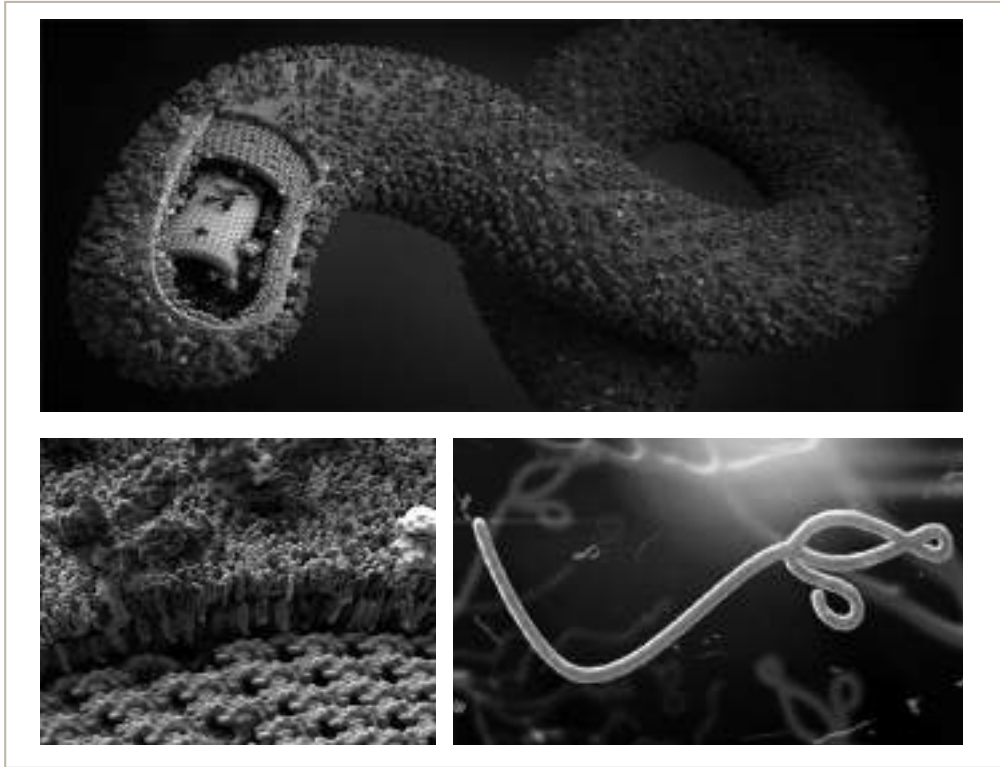
que oscila entre el 25% y el 90%, dependiendo de la epidemia. La cepa de Ébola Zaire (ZEBOV) es la causante del brote actual en África Occidental.

El virus Ébola tiene una estructura filamentosa de unos 80 nm de diámetro y una longitud variable, de hasta 1400 nm. En su envoltura presenta proteínas codificadas por el propio virus y estructuras capturadas a la célula huésped; en su interior, proteínas que participan en sus procesos de gemación y transcripción (Fig. 3).

El virus está envuelto por una membrana lipídica donde fabrica las glucoproteínas que le sirven para fijarse y penetrar en sus víctimas. Esta misma membrana le protege, pero al mismo tiempo le hace frágil y le impide sobrevivir en el ambiente (no resiste en ambientes soleados o aireados).

Es un virus altamente letal y su manipulación resulta en extremo peligrosa. La posibilidad de replicarlo para inactivarlo o atenuarlo para la elaboración de vacunas es totalmente irreal.

Ante este tipo de virus se utilizan vacunas mediante vector. Es decir, se utilizan virus que sí pueden atenuarse o manipularse (vectores), y se mo-



**Figura 3.** Estructura en 3-D del virus Ébola. Interior y membrana. (Foto: Ivan Konstaninov, Visual Science, Moscow.)

difican genéticamente de modo que puedan presentar proteínas del virus Ébola a la célula huésped, que integra la información genética y presenta el antígeno en su superficie, consiguiendo así una respuesta inmunitaria del huésped y anticuerpos específicos (Fig. 4). Este es el caso de casi todas las vacunas que están en fases experimentales (Tabla 1), entre las que destacan dos que son las más avanzadas en el momento actual, y de las que se exponen a continuación con más detenimiento: la vacuna del virus de la estomatitis vesicular (rVSV-ZEBOV) y la vacuna del adenovirus de chimpancé (ChAd3-ZEBOV) (Fig. 5).

### VACUNA DEL VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR (rVSV-ZEBOV)

Esta vacuna utiliza como vector el virus recombinante de la estomatitis vesicular (VSV) atenuado. El VSV afecta normalmente al ganado y no da

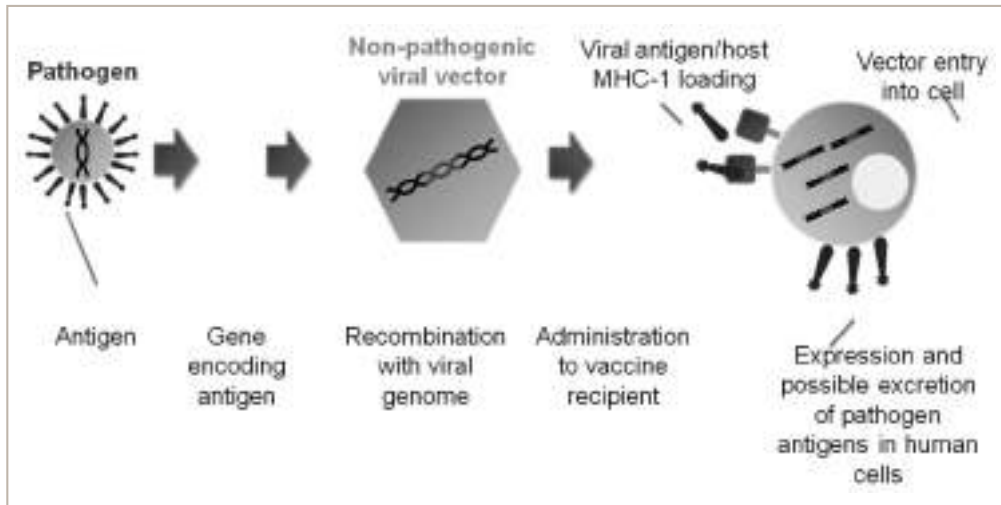


Figura 4. Vacunas mediante vector. Fuente: GlaxoSmithKline.

**Tabla 1. Vacunas experimentales contra el virus Ébola. Fuente: BMJ. 2014;349:g6466.**

Nombre de la vacuna	Fabricante	Características	Ensayos clínicos
ChAd3-ZEBOV	GSK, NIH	Vector adenovirus tipo 3 de chimpancé	Fase 3 en 2015
VSV-EBOV	Newlink Genetics. PHAC	Vector virus de estomatitis vesicular	Fase 3 en 2015
Ad25, Ad36, MVA	Johnson& Johnson. Babarian Nordic	Vacuna heteróloga	Fase 1 en 2015
Ad5	Instituto Biotecnología de Pekín	Vector adenovirus 5. Virus Ébola procedente de brote actual	Fase 1 publicada en 2015
Proteína recombinante glucoproteína de Ébola	Protein Sciences	Proteína recombinante expresada en baculovirus	Comienzo en 2015
EBOV-GP	Novavax	Nanopartícula recombinante con adyuvante Matrix-M	En curso
Ad5	VaxArt	Vacuna oral basada en adenovirus	Comienzo en 2015
VSV-EBOV	Profectus	Vector VSV pero con diferente delección que la anterior	Comienzo en 2015
DNA-EBOV	Inovio	Vacuna ADN	Comienzo en 2015
Recombinante rabia EBOV	Universidad Thomas Jefferson	Vacuna recombinante	Comienzo en 2015

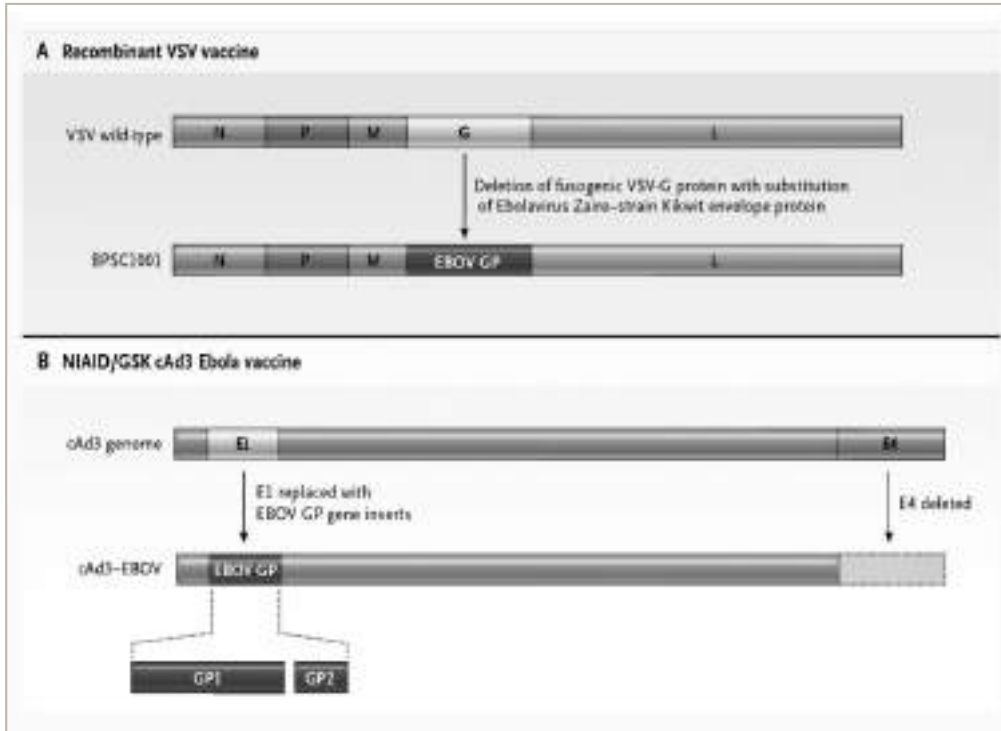


Figura 5. Vacunas más avanzadas: vacuna del virus de la estomatitis vesicular (rVSV-ZEBOV) y vacuna del adenovirus de chimpancé (ChAd3-ZEBOV). Fuente: N Engl J Med. 2014;371:2249-51.

clínica en los humanos. El virus expresa la glucoproteína del virus Ébola en su superficie.

Está siendo desarrollada por Newlink Genetics y la Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC), con buenos resultados en los ensayos preclínicos con primates. Es segura en primates inmunodeprimidos y proporciona una buena respuesta como medida de protección postexposición.

### Ensayos de fase I con rVSV-ZEBOV

Los ensayos clínicos de fase I se han realizado en los Estados Unidos, Alemania, Gabón, Suiza, Kenia y Canadá (Tabla 2).

En abril de 2015, la revista *New England Journal of Medicine* publicó los resultados de tres ensayos clínicos de fase I, abiertos, con dosis ascendente y uno aleatorio a doble ciego y con controles, con la finalidad de evaluar la seguridad, la eficacia, los efectos secundarios y la respuesta inmunitaria

**Tabla 2. Vacuna rVSV-ZEBOV. Ensayos fase I. Fuente: [http://www.who.int/medicines/emp\\_ebola\\_q\\_as/en/](http://www.who.int/medicines/emp_ebola_q_as/en/)**

rVSV-ZEBOV NewLink Genetics and Merck Vaccines USA	Phase I	By WRAIR in the US	October 2014
		By NIAID in the US	October 2014
		By CTC North GmbH in Hamburg, Germany	November 2014
		At Albert Schweitzer Hospital in Lambarene, Gabon	November 2014
		At the University of Geneva, Geneva, Switzerland	November 2014
		By KEMRI Wellcome Trust in Kilifi, Kenya	December 2014
		At the IWK Health Center, Halifax, Canada	December 2014

(inmunogenicidad) de la vacuna rVSV-ZEBOV utilizando varias dosis en 158 adultos sanos en Europa y África. A los participantes se les administró la vacuna con distintas dosis, oscilando entre 300.000 y 50 millones de unidades formadoras de placas (UFC), o un placebo. Durante el ensayo no se observaron efectos adversos graves, y las reacciones leves o moderadas fueron frecuentes, pero de corta duración (p. ej., fiebre de 1 día de duración).

En los 3 días siguientes a la vacunación se detectó viremia en 103 de los 110 participantes (94%) que recibieron 3 millones de UFC o más. El virus vector (VSV) no fue detectado en orina ni en saliva, aunque en algún caso pudo detectarse replicación viral periférica. En la segunda semana tras la inyección, un 22% de los sujetos (11 de 51) que participaron en el grupo de Ginebra desarrollaron artritis que afectó a entre una y cuatro articulaciones. No obstante, en todos los participantes pudo detectarse una respuesta de anticuerpos específica frente a la glucoproteína del ZEBOV, con títulos más altos a mayor dosis de vacuna.

Se ha utilizado como intento de prevención del contagio postexposición en trabajadores expuestos al virus, aunque a día de hoy es difícil valorar si la vacuna funcionó o si realmente no llegó a haber un contagio en esos casos.

### Ensayo de fase III con la vacuna rVSV-ZEBOV

Iniciado en Guinea Conakry (región de Basse-Guinée) en marzo de 2015, llevado a cabo por la OMS, el ministerio de salud de Guinea Conakry, Médicos sin Fronteras, Epicentre y el Norwegian Institute of Public Health (NIPH), seguirá la estrategia de vacunación en anillo (la misma utilizada cuando se consiguió erradicar la viruela) (Tabla 3). Se planea vacunar a 10.000 personas en 190 anillos y durante un periodo de entre 6 y 8 semanas:

- 1º) Vacunación del personal sanitario de primera línea.
- 2º) Vacunación de los contactos de pacientes infectados, con dos grupos:
  - Vacunados el mismo día del diagnóstico del caso confirmado.
  - Vacunados a los 21 días.

Este diseño permite que todos los contactos sean vacunados al final del estudio y que se sustituya el uso de placebo por un corto retraso en la administración de la vacuna, algo a tomar muy en consideración en una situación extrema de epidemia como la que se ha vivido con esta enfermedad de tan alta letalidad. Se consideró que no debía administrarse placebo en esta situación y que era más ético llevar a cabo la vacunación aunque fuera más tarde.

**Tabla 3. Ensayos de fase III con las vacunas rVSV-ZEBOV y ChAd3-ZEBOV. Fuente: [http://www.who.int/medicines/emp\\_ebola\\_q\\_as/en/](http://www.who.int/medicines/emp_ebola_q_as/en/)**

rVSV-ZEBOV NewLink Genetics and Merck Vaccines USA	Phase III	By WHO and MOH Guinea in Conakry, Guinea	March 2015 – Ring vaccination trial design
ChAd3-ZEBOV GlaxoSmithKline and PHAC	Phase III	By US NIH and MOH Liberia in Monrovia, Liberia	March 2015 – Randomized control trial design
rVSV-ZEBOV NewLink Genetics and Merck Vaccines USA	Phase III	By US CDC and MOH Sierra Leone in Freetown, Sierra Leone	March 2015 – Stepped wedge trial design

Sus objetivos son:

- Evitar el contagio de los contactos y del personal sanitario.
- Crear un anillo protector alrededor del caso que evite la propagación de la epidemia.

La visión más optimista prevé tener los primeros resultados preliminares en agosto de 2015, pero el importante descenso del número de casos puede dificultar la interpretación de los resultados que se obtengan. También los problemas del día a día en el terreno han enlentecido estos ensayos. Aun así, no deja de ser una gran oportunidad para evaluar la seguridad y la respuesta inmunitaria de ambas vacunas, por primera vez, en población africana de zonas endémicas, lo que será de gran utilidad para epidemias futuras. Pendiente quedará, si los resultados son exitosos, determinar cuál va a ser el plan estratégico de vacunación y a quién irá dirigido (sólo a trabajadores sanitarios o no, durante las epidemias o de forma sistemática, vacunación en embarazadas y niños, etc.). También puede darse el caso de que alguna de las vacunas que está actualmente en una fase más atrasada sea la que finalmente tenga resultados más prometedores. Todavía queda mucho camino por recorrer y los resultados que se vayan obteniendo en los próximos meses van a ser determinantes para conocer el futuro de estas vacunas.

Está previsto iniciar en los próximos meses un segundo ensayo en la ciudad de Feetown, en Sierra Leona, no en anillo.

## VACUNA DEL ADENOVIRUS DE CHIMPANCÉ (ChAd3-ZEBOV)

El uso de adenovirus de chimpancé (ChAdV) como vector supone una nueva generación de tecnología de vacunas desarrollada clínicamente en 2007 por el Centro de Investigación de Vacunas del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) de los Estados Unidos en colaboración con la compañía Okairios.

Un ensayo realizado en macacos y publicado en 2014 en la revista *Nature* demostró que una dosis de vacuna que contenía 1010 o 1011 partículas del ChAdV tipo 3 codificando la glucoproteína de superficie del ZEBOV era eficaz en la prevención de la infección.

Esta vacuna utiliza como vector el adenovirus de chimpancé tipo 3 atenuado en vez de adenovirus humanos, por la posibilidad de que el ser humano pueda haber padecido infecciones por estos últimos y tenga ya una inmunidad previa que alteraría la interpretación de resultados. El adeno-

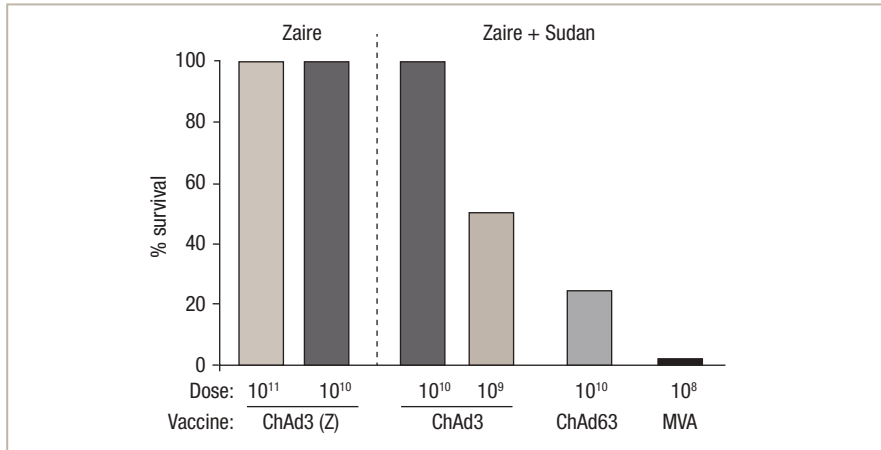


virus tipo 3 atenuado presenta en su superficie la glucoproteína del virus Ébola. La vacuna está siendo desarrollada por GlaxoSmithKline en colaboración con el NIAID. Es una vacuna monovalente contra la cepa Ébola Zaire, pero también está en proceso una vacuna bivalente Zaire/Sudán.

Los ensayos preclínicos en macacos mostraron una buena respuesta inmunitaria y un buen perfil de seguridad. Los resultados en cuanto a protección pueden verse en la Figura 6 y la Tabla 4.

### Ensayos de fase I con ChAd3-ZEBOV

Los ensayos clínicos en humanos se llevaron a cabo en distintos países (los Estados Unidos, el Reino Unido, Malí y Suiza) entre septiembre y oc-



**Figura 6.** Protección en fase aguda. Ensayo de fase-I con ChAd3. Fuente: Stanley et al., Nature Medicine. 2014;20:1126-9.

<b>Tabla 4. Resultados del ensayo de fase I con ChAd3. Fuente: Stanley et al., Nature Medicine. 2014;20:1126-9.</b>			
Vector	Dose (PU)		Protection
Single shot			
ChAd3	1 × 10 <sup>11</sup>	2/4	50%
ChAd3	1 × 10 <sup>10</sup>	0/4	0%
Prime-boost			
ChAd3/ChAd3	1 × 10 <sup>10</sup> / 1 × 10 <sup>10</sup>	1/3	33%
ChAd3/ChAd63	1 × 10 <sup>10</sup> / 1 × 10 <sup>10</sup>	1/4	25%
ChAd3/MVA	1 × 10 <sup>10</sup> / 1 × 10 <sup>8</sup>	4/4	100%

**Tabla 5. Ensayos de fase I con la vacuna ChAd3-ZEBOV. Fuente: [http://www.who.int/medicines/emp Ebola\\_q\\_as/en/](http://www.who.int/medicines/emp Ebola_q_as/en/)**

ChAd3-ZEBOV GlaxoSmithKline and PHAC	Phase I	By VRC at NIH, USA	September 2014
		By Oxford University in the UK	September 2014
		By CVD in Mali	October 2014
		At the University of Lausanne, Lausanne, Switzerland	October 2014

tubre de 2014 (Tabla 5), con una buena respuesta inmunitaria y un buen perfil de seguridad.

No hubo ningún efecto adverso grave y la respuesta inmunitaria, tanto celular como humoral, fue buena. La duración de la respuesta inmunitaria fue mayor en los sujetos que recibieron una segunda dosis con la vacuna basada en el virus MVA (virus modificado derivado del virus de la viruela) en comparación con los que sólo recibieron la dosis única de ChAd3.

Las dosis requeridas en los humanos fueron mayores que en los macacos.

### Ensayo de fase III con la vacuna ChAd3-ZEBOV

Iniciado en Monrovia (Liberia) en enero de 2015, y realizado por el ministerio de salud de Liberia y los National Institutes of Health de los Estados Unidos, el plan es vacunar a 30.000 voluntarios sanos que sean personal sanitario o de limpieza que trabaja con enfermos de Ébola (*frontline workers*). Un tercio de ellos recibirán la vacuna ChAd3-ZEBOV, otro tercio la vacuna de Merck-Newlink y el tercio restante un placebo.

Se ha encontrado con el problema de que, afortunadamente, el número de casos en Liberia ha descendido de forma drástica desde enero de 2015. A fecha de hoy (17 de abril de 2015) no hay ningún nuevo caso desde el 20 de marzo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *N Engl J Med.* 2013;368:551-60.
- Kanapathipillai R, Henao Restrepo AM, Fast P, Wood D, Dye C, Kieny MP, et al. Ebola vaccine - an urgent international priority. *N Engl J Med.* 2014;371:2249-51.

### Estudios preclínicos

- Kobinger GP, Feldmann H, Zhi Y, Schumer G, Gao G, Feldmann F, et al. Chimpanzee adenovirus vaccine protects against Zaire Ebola virus. *Virology*. 2006;346:394-401.
- Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, Trefry JC, Lau-Kilby AW, Johnson JC, et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against Ebola virus challenge. *Nat Med*. 2014;20:1126-9.

### Ensayos clínicos

- A clinical trial on the candidate vaccine cAd3-EBOZ in healthy adults in Switzerland. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02289027. (Zaire Ebola Virus). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02289027?term=Ebola>
- A study to assess a new Ebola vaccine, cAd3-EBO Z. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02240875. (Zaire Ebola Virus). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240875?term=Ebola>
- Phase 1 trial of Ebola vaccine in Mali. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02267109. (Zaire Ebola Virus). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02267109>

### Link de interés

- Q&A on trial of Ebola virus disease vaccine in Guinea. WHO and MSF, 17 July 2015. Disponible en: [http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/q\\_a\\_vaccine\\_trial\\_guinea\\_en/](http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/q_a_vaccine_trial_guinea_en/)

# Vacuna atenuada tetravalente frente el dengue

## INTRODUCCIÓN

El dengue constituye una de las infecciones virales transmitidas por artrópodos más importantes, con aproximadamente la mitad de la población mundial en riesgo y entre 50 y 100 millones de infecciones al año, de las cuales 500.000 son casos graves. El 95% de los casos de dengue corresponde a niños menores de 15 años (1). Diversas vacunas frente al dengue están en fases de desarrollo preclínico y clínico. De ellas, la más avanzada en el proceso es una vacuna atenuada tetravalente quimérica desarrollada a partir del virus vacunal de la fiebre amarilla (CYD-TDV), de la cual se acaban de publicar los resultados de dos grandes estudios de fase III en Asia y América Latina (2,3).

La vacuna candidata CYD-TDV es una vacuna recombinada tetravalente basada en la cepa vacunal 17D de la fiebre amarilla y producida en cultivo de células Vero. Para su desarrollo se obtuvieron inicialmente cuatro vacunas recombinantes frente a cada uno de los serotipos del virus del dengue (DEN1-4) sustituyendo en el DNAC del virus 17D los genes que codifican para la proteína premembrana (prM) y de la envoltura (E) con aquellos del virus dengue salvaje. La vacuna tetravalente se obtuvo combinando cada uno de los virus quiméricos (CYD 1-4) en una única formulación vacunal (CYD TDV) (Fig. 1) (4).

## EVALUACIÓN PRECLÍNICA

El hecho de que se trate de una vacuna de virus atenuados y de naturaleza quimérica condiciona la necesidad de una cuidadosa caracterización en

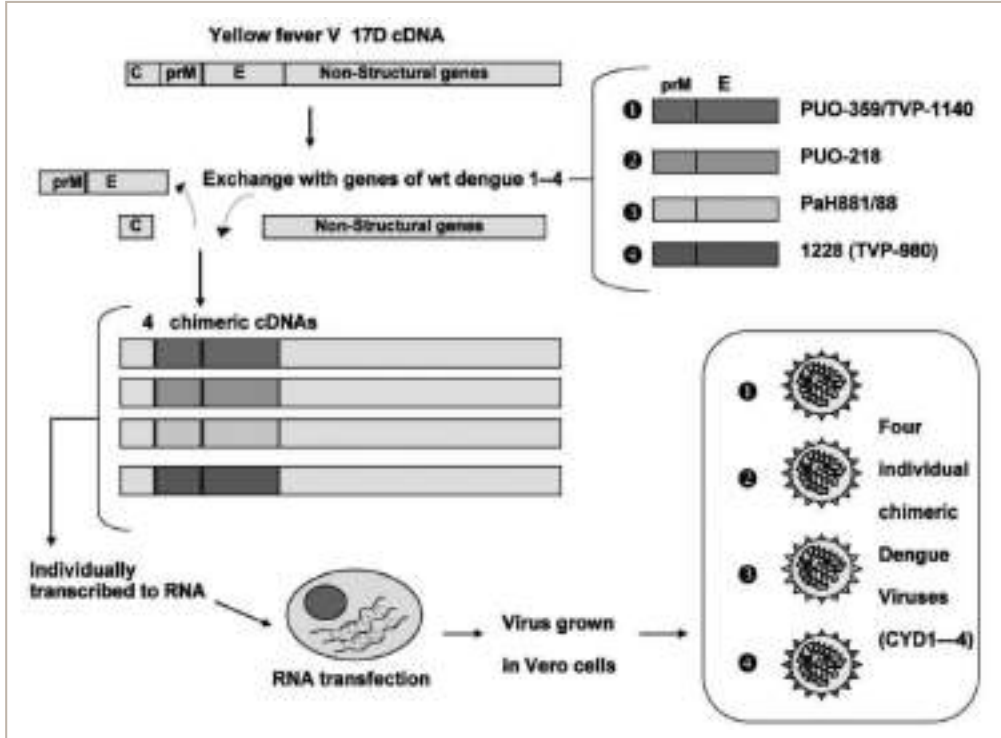


Figura 1. Desarrollo de la vacuna atenuada tetravalente quimérica frente al virus del dengue (4).

fases preclínicas y clínicas, así como una evaluación del posible impacto ambiental de la introducción de la vacuna en zonas endémicas.

Durante la evaluación preclínica se determinó que los cuatro virus vacunales presentaran estabilidad genética y fenotípica; que tuvieran un adecuado nivel de atenuación, con niveles de viremia en primates y en humanos prácticamente indetectables tras la vacunación; y que la vacuna fuera capaz de generar anticuerpos neutralizantes frente a los cuatro serotipos, tanto en ensayos in vitro como in vivo (5).

Teniendo en cuenta que uno de los principales usos previstos para la vacuna del dengue es la protección frente a la infección en áreas endémicas, fue imprescindible realizar un estudio detallado del posible impacto ambiental tras la introducción de la vacuna. Esto supuso asegurar cuatro puntos esenciales. Primero, que el virus vacunal no pueda ser transmitido por vectores. Segundo, que no exista riesgo de recombinación de dicho virus con otros flavivirus similares u otros virus RNA. Tercero, que no

se produzca una reversión de la virulencia del virus vacunal atenuado. Y cuarto, que no exista falta de protección frente a determinadas cepas circulantes. Para que el virus vacunal pueda ser transmitido por vectores deben darse dos supuestos: por un lado, que existan niveles de viremia suficientemente altos en humanos como para infectar al mosquito durante la picadura, y por otro, que el virus vacunal pueda replicarse en el vector. Los estudios realizados mostraron que ambos supuestos eran altísimamente improbables para las cepas vacunales del virus del dengue (6). Por otro lado, se ha observado que la recombinación del virus vacunal con otros flavivirus (fiebre amarilla y encefalitis japonesa) tanto salvajes como vacunales es muy poco probable y, de producirse, resulta en virus aberrantes sin posibilidad de diseminación ni de causar patología (7). Por último, la probabilidad de reversión de la virulencia al virus de la fiebre amarilla es también muy improbable debido a la alta estabilidad genética de los virus CYD y a la ausencia de genes prM y E del virus de la fiebre amarilla (8).

## EVALUACIÓN CLÍNICA

Los principales retos durante la fase de evaluación clínica fueron comprobar que la vacuna era segura, que generaba una respuesta equilibrada frente a los cuatro subtipos del virus del dengue y que esta respuesta de anticuerpos se traducía en eficacia clínica. Los aspectos anteriores debían comprobarse en diversos escenarios de aplicación de la vacuna: 1) áreas endémicas sin circulación de otros flavivirus y, por tanto, con población inmunitariamente *naïve*; 2) áreas endémicas con población con inmunidad previa frente a otros flavivirus (fiebre amarilla y encefalitis japonesa); 3) áreas con diversas intensidades de transmisión del virus del dengue y distintas combinaciones de serotipos predominantes; 4) coadministración con otras vacunas, y 5) áreas no endémicas.

Uno de los aspectos clave en cuanto a la seguridad contemplados desde el inicio del desarrollo de la vacuna frente al dengue es la posibilidad de que ésta genere una potenciación dependiente de anticuerpos (*ADE, antibody dependent enhancement*). Esto teóricamente podría producirse como consecuencia de una infección por el virus salvaje en individuos en quienes todavía no se ha generado una inmunidad completa frente a la vacuna, o en aquellos en los que la inmunidad se pierde a lo largo del tiempo. Este fenómeno se ha descartado en estudios *in vitro* con suero de individuos vacunados (9). En los ensayos clínicos, la aparición de episodios de dengue

grave se ha monitorizado a lo largo del seguimiento sin constatar, hasta el momento, ningún caso de ADE. No obstante, debido a la baja frecuencia del fenómeno y al reducido tamaño de los estudios, es imprescindible continuar esta monitorización durante los estudios de fase IV de poscomercialización para descartar definitivamente este riesgo.

Los primeros estudios de fase I y II realizados con la vacuna atenuada tetravalente mostraron que la administración de tres dosis a lo largo de 12 meses era bien tolerada y generaba una respuesta frente a los cuatro serotipos (10-12). El ensayo IIb de prueba de concepto en población pediátrica de Tailandia fue el primer estudio controlado con placebo diseñado específicamente para evaluar la eficacia clínica de la vacuna para prevenir episodios de dengue sintomático (13). En este ensayo, la vacuna mostró una eficacia global del 30,2% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: -13,4-56,6%) en el análisis por protocolo (tres dosis de la vacuna). En el análisis por serotipos se observaron diferencias, con una protección estadísticamente significativa de la vacuna frente a los serotipos DEN 1, 3 y 4, pero no frente al serotipo DEN 2, que fue el que más circuló en la zona durante el estudio. En cambio, el estudio de inmunogenicidad sí mostró títulos óptimos de anticuerpos para todos los serotipos, en más del 90% de los pacientes tras la segunda dosis y en más del 95% tras la tercera. La vacuna tuvo un buen perfil de seguridad, sin eventos adversos graves ni alertas de seguridad durante los 2 años de seguimiento en los 2600 niños vacunados.

Los dos ensayos de fase III a gran escala realizados en cinco países de Asia y cinco de América Latina comparten el mismo diseño global (Fig. 2). Son estudios multicéntricos, aleatorizados, a simple ciego y controlados con placebo. En Asia se incluyeron niños entre 2 y 4 años de edad, mientras que en América tenían entre 9 y 16 años. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir la vacuna en tres dosis (0, 6 y 12 meses) o un placebo, con visitas de seguimiento a los 13 meses (que incluía una extracción de sangre) y a los 25 meses. En ambos estudios, un subgrupo de pacientes (aproximadamente el 10%) participaron también en el estudio de reactogenicidad e inmunogenicidad.

Durante la fase de vigilancia activa (desde el día 1 hasta el mes 25) se identificaron sospechas de infección por dengue, definidas como presencia de fiebre  $\geq 38$  °C durante 2 días consecutivos o más. La variable de resultado principal fue la eficacia de la vacuna frente a los episodios de dengue sintomático confirmado, ocurridos entre los meses 13 y 25 en la población

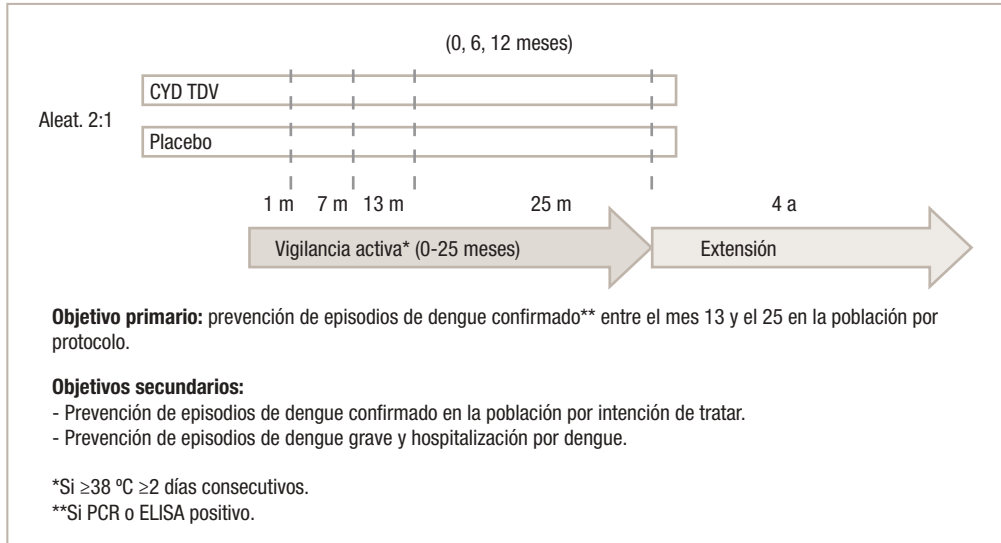


Figura 2. Diseño general de los ensayos de fase III (Asia y América).

por protocolo (tres dosis de la vacuna o placebo, según establece el protocolo del ensayo). Se consideró como episodio confirmado la positividad en cualquiera de las pruebas (enzimoinmunoanálisis o reacción en cadena de la polimerasa) en las muestras de sangre extraídas en los casos sospechosos, una en el periodo agudo (dentro de los primeros 5 días del inicio de la fiebre) y otra en el periodo de convalecencia (7-14 días). Como variables de resultado secundarias se analizaron la eficacia en la población por intención de tratamiento, la eficacia de la vacuna frente al dengue grave y la hospitalización por dengue. Para ver el efecto en población no *naïve* se analizó la eficacia vacunal teniendo en cuenta la presencia de anticuerpos frente al dengue previos a la primera dosis de vacuna.

En Asia, 10.275 niños fueron aleatorizados para recibir vacuna ( $n = 6851$ ) o placebo ( $n = 3424$ ), y en América participaron 20.869 niños (13.920 en el grupo de vacuna y 6949 en el grupo de placebo). Más del 95% de los participantes recibieron las tres dosis de la vacuna o del placebo y pudieron ser incluidos en el análisis por protocolo. La incidencia de dengue confirmado en el grupo control durante los 25 meses de vigilancia fue del 4,7% en Asia y del 2,9% en América, con una eficacia vacunal global según el análisis por protocolo del 56,5% (IC95%: 43,9-66,4) y del 60,8% (IC95%: 52,0-68,0), respectivamente, con resultados muy similares en el análisis por intención de tratar. En ambos estudios se observó una menor



eficacia vacunal frente al serotipo DEN 2, que no fue significativa frente a placebo en Asia, pese a presentar títulos de anticuerpos frente al serotipo 2 similares a los del resto de los serotipos. La eficacia frente a episodios de dengue hemorrágico fue del 88,5% en Asia y del 90% en América, y en ambas regiones se redujo el riesgo de hospitalización por dengue (un 67,2% y un 80,3%, respectivamente). La vacuna mostró mejores resultados de protección en aquellos individuos con inmunidad previa frente al dengue. En general, la vacuna tuvo un buen perfil de seguridad.

## CONCLUSIONES

La vacuna recombinante atenuada tetravalente frente al dengue (CYD-TDV) ofreció protección frente a los episodios clínicos de dengue, así como frente a las formas graves (dengue hemorrágico), con un buen perfil de seguridad. Se obtuvieron respuestas equilibradas de anticuerpos frente a los cuatro serotipos tras la administración de tres dosis separadas por 6 meses. Además, redujo el riesgo de hospitalización por dengue. No obstante, existen algunos aspectos que requerirán más estudios en el futuro. En primer lugar, será necesario profundizar en el mecanismo inmunitario de protección frente al dengue, dada la aparente disociación entre los títulos de anticuerpos y la respuesta clínica. Es posible que la cantidad de anticuerpos frente al virus no sea el correlato de protección más adecuado en esta vacuna (14). También puede que el problema radique en el test empleado para la detección de anticuerpos. Hasta el momento, el test de neutralización por reducción de placa es el único disponible, pero no permite distinguir entre los anticuerpos neutralizantes propios de cada serotipo y aquellos con reactividad cruzada (que pueden llegar a persistir hasta 12 meses después de la vacunación) (15). Asimismo, muy relacionado con el punto anterior, será necesario confirmar qué papel desempeña en la respuesta a la vacuna la presencia de anticuerpos previos frente al dengue y a otros flavivirus circulantes, como los virus de la fiebre amarilla y de la encefalitis japonesa. Según los resultados de los ensayos de fases II y III que se tienen hasta el momento, la inmunidad previa sería el principal predictor de la respuesta de anticuerpos a la vacuna (16). Por último, será necesario confirmar los resultados de efectividad y de seguridad a largo plazo y en otros contextos epidemiológicos. En este sentido, ya están en marcha estudios de extensión y ensayos en población no endémica que proporcionarán resultados de mucho valor en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yacoub S, Mongkolsapaya J, Screaton G. The pathogenesis of dengue. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:284-9.
2. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015;372:113-23.
3. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1358-65.
4. Guy B, Saville M, Lang J. Development of Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Hum Vaccin.* 2010;6(9).
5. Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine.* 2011;29:7229-41.
6. Morrison D, Legg TJ, Billings CW, Forrat R, Yoksan S, Lang J. A novel tetravalent dengue vaccine is well tolerated and immunogenic against all 4 serotypes in flavivirus-naive adults. *J Infect Dis.* 2010;201:370-7.
7. Taucher C, Berger A, Mandl CW. A trans-complementing recombination trap demonstrates a low propensity of flaviviruses for intermolecular recombination. *J Virol.* 2010;84:599-611.
8. Mantel N, Girerd Y, Geny C, Bernard I, Pontvianne J, Lang J, et al. Genetic stability of a dengue vaccine based on chimeric yellow fever/dengue viruses. *Vaccine.* 2011;29:6629-35.
9. Guy B, Chanthavanich P, Gimenez S, Sirivichayakul C, Sabchareon A, Begue S, et al. Evaluation by flow cytometry of antibody-dependent enhancement (ADE) of dengue infection by sera from Thai children immunized with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine.* 2004;22:3563-74.
10. Leo YS, Wilder-Smith A, Archuleta S, Shek LP, Chong CY, Leong HN, et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2-45 y: phase II randomized controlled trial in Singapore. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8:1259-71.
11. Lanata CF, Andrade T, Gil AI, Terrones C, Valladolid O, Zambrano B, et al. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2-11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: randomized, controlled, phase II study in Piura, Peru. *Vaccine.* 2012;30:5935-41.
12. Capeding RZ, Luna IA, Bomasang E, Lupisan S, Lang J, Forrat R, et al. Live-attenuated, tetravalent dengue vaccine in children, adolescents and adults in a dengue endemic country: randomized controlled phase I trial in the Philippines. *Vaccine.* 2011;29:3863-72.
13. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2012;380(9853):1559-67.
14. Flipse J, Smit JM. The complexity of a dengue vaccine: a review of the human antibody response. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003749.

15. Rainwater-Lovett K, Rodriguez-Barraquer I, Cummings DA, Lessler J. Variation in dengue virus plaque reduction neutralization testing: systematic review and pooled analysis. *BMC Infect Dis.* 2012;12:233.
16. Dorigatti I, Aguas R, Donnelly CA, Guy B, Coudeville L, Jackson N, et al. Modelling the immunological response to a tetravalent dengue vaccine from multiple phase-2 trials in Latin America and South East Asia. *Vaccine.* 2015;33:3746-51.

# Vacunación frente a *Streptococcus agalactiae*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad invasora por *Streptococcus agalactiae*, o estreptococo del grupo B (SGB), permanece desde los años 1970 como una importante causa de morbimortalidad en neonatos y lactantes pequeños, a pesar de la introducción y del uso masivo de la profilaxis antibiótica intraparto desde la segunda mitad de la década de 1990.

El SGB es un coco grampositivo que puede comportarse como un organismo comensal o como un patógeno en los humanos (1). Coloniza primariamente el tracto gastrointestinal (reservorio primario) y el aparato genital, de modo que hasta un 20% a un 40% de las mujeres sanas están colonizadas asintómicamente, de manera transitoria, intermitente o persistente (2), y puede originar una enfermedad materna grave durante la gestación y en el posparto, en adultos inmunodeprimidos y en neonatos (3). En las primeras, la enfermedad se manifiesta en general como una infección del aparato genital, de la placenta o del saco amniótico, o como una bacteriemia. Mientras que las infecciones por SGB es excepcional que causen muertes maternas, aproximadamente el 60% pueden provocar abortos o partos prematuros (4). En los adultos suele manifestarse como una bacteriemia de origen desconocido, como una infección de los tejidos blandos u osteoarticulares, o como una neumonía (5).

Se conoce en profundidad el papel patógeno del SGB como causa de enfermedad neonatal, tradicionalmente clasificada como de comienzo precoz

(ECP) o tardío (ECT). La ECP aparece durante la primera semana de vida, suele asociarse con complicaciones obstétricas, se adquiere desde el aparato genital materno y sus manifestaciones clínicas son las de una bacteriemia sin foco, en general en las primeras 48 horas de vida. La neumonía y la meningitis son manifestaciones mucho menos frecuentes. La letalidad de la ECP ha descendido desde un 50% en la década de 1970 hasta un 4% a 6% en la actualidad, y es mayor en los prematuros, en los que puede llegar hasta el 20% a 30%. Sin intervención alguna, el 1% al 2% de los niños nacidos de madres colonizadas desarrollarán la enfermedad (6). Se adquiere por vía vertical desde la vagina de una madre colonizada al ascender al líquido amniótico tras el comienzo del trabajo de parto o de la rotura de las membranas, aunque adicionalmente el SGB puede ser aspirado a los pulmones fetales y tener una diseminación bacteriémica posterior. La colonización materna intraparto es, por tanto, el factor primario de riesgo para la ECP, pero además de la colonización existen otros factores que incrementan el riesgo de ECP: prematuridad, duración de la rotura de las membranas, menor edad materna, raza negra, nacimiento previo de un niño con enfermedad invasora por SGB e infección materna por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (7,8).

La patogénesis de la ECT difiere de la anterior. Se especula que puede adquirirse no sólo desde la madre sino también desde fuentes nosocomiales, de la leche materna o de familiares o cuidadores (9). La prematuridad como factor de riesgo adquiere más importancia en la ECT que en la ECP, pues se estima que por cada semana de prematuridad el riesgo de ECT aumenta 1,34, probablemente por una baja transmisión de anticuerpos específicos transplacentarios (10). La ECT aparece entre después de la primera semana de vida y los 3 meses de edad, con un pico alrededor del mes de vida. Suele presentarse clínicamente como una bacteriemia, y en una cuarta parte de los casos como una meningitis (11). La letalidad se encuentra entre el 1% y el 6%, y las secuelas neurológicas permanentes pueden afectar al 30% a 50% de los supervivientes (12).

La incidencia en España ha descendido desde la implantación de las medidas profilácticas hospitalarias, pasando de 1,25/1000 nacidos vivos en 1996 a 0,31/1000 en 2003, según las series históricas de algunos hospitales españoles (13). Esta incidencia es similar a la de los Estados Unidos, donde en 2008 era de 0,34/1000 (6).

Se cree que en los países occidentales está infraestimada la importancia de la enfermedad por SGB debido al fracaso en recoger muestras para he-

nocultivo en el día del nacimiento, donde ocurre el 80% de la ECP (14), y a que la vigilancia, especialmente en los países de baja renta, sólo captura los nacidos en instalaciones sanitarias. Es en estos países donde la carga de enfermedad por EGB es mucho mayor, con incidencias de enfermedad invasora documentadas superiores a 2/1000 nacidos vivos y asociada a una letalidad del 14% al 38% (15).

## PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES POR *S. AGALACTIAE*

La prevención de las infecciones por SGB se basa en la administración intravenosa o intramuscular intraparto de antibióticos, en la antibioticoterapia antenatal, en los lavados con clorhexidina y en la vacunación materna. De todas estas estrategias, la primera es la única que hasta la fecha ha demostrado efectividad en prevenir la ECP. La antibioticoterapia intravenosa intraparto con penicilina o ampicilina se inicia al menos 4 horas antes de comenzar el trabajo de parto para prevenir la transmisión vertical del SGB. Esta quimioprofilaxis suele administrarse según un cribado basado en el cultivo de SGB en muestras de vagina o recto entre las 35 y las 37 semanas de gestación, y también se realiza en las embarazadas con bacteriuria en cualquier momento del actual embarazo, así como en las mujeres con antecedentes de niños con ECP. Los países que han implantado esta medida con carácter universal han experimentado sustanciales reducciones de la enfermedad, aunque esto presenta importantes dificultades: escasas coberturas, tiempo disponible antes del parto para administrar el antibiótico, no prevención de la ECT, alta tasa de resultados falsos negativos y posible aparición de resistencias antibióticas (15,16).

## INMUNOPROFILAXIS DE LAS INFECCIONES POR *S. AGALACTIAE*

### Fundamentos

*S. agalactiae* presenta varios factores asociados con su virulencia: toxinas formadoras de esporas y factores de adhesión, de evasión y de inducción de resistencias. Uno de los más importantes en la patogénesis y de los mejor estudiados es, al igual que en otras infecciones bacterianas, la cápsula polisacárida, que actúa alterando la opsonofagocitosis por el sistema inmunitario del huésped, lo que facilita la evasión bacteriana.

Hasta la fecha hay descritas hasta nueve estructuras polisacáridas (Ia, Ib y II-VIII), y mientras que en los años 1970 el serotipo III era el más prevalente en la enfermedad neonatal, han ido ganando protagonismo los serotipos Ia, II y V (10). Se estima, por otra parte, que los serotipos Ia, Ib, III y V son los causantes del 85% de los casos de enfermedad en los países occidentales (4).

Las bases para el uso de una vacuna se remontan al descubrimiento de que unos títulos bajos de anticuerpos frente a la cápsula del serotipo III en la gestante se correlacionaban con un incremento de la susceptibilidad a infecciones graves por SGB, tanto precoces como tardías (17). Por tanto, los anticuerpos generados por una vacuna administrada a la gestante podrían pasar la barrera placentaria y proteger al lactante durante el periodo de máxima vulnerabilidad, tanto para la ECP como para la ECT, tal como actualmente ocurre con la vacunación antigripal y la de la tos ferina. Además, otro de los motivos para desarrollar una vacuna vendría justificado por el hecho de que a pesar de la implantación del cribado universal no sólo no se ha eliminado la enfermedad neonatal, sino que la incidencia de la ECP ha alcanzado una meseta y no se ha modificado la incidencia de la ECT (6).

## Vacunas

Los primeros intentos de desarrollo de una vacuna profiláctica datan de 1978, cuando en un ensayo clínico más de 300 voluntarios adultos sanos recibieron una vacuna de primera generación que incluía el polisacárido capsular III (18,19). La tolerabilidad fue buena e indujo una aceptable respuesta inmunitaria, especialmente en aquellos con anticuerpos específicos previos. Más tarde se ensayaron vacunas multivalentes que incluían los serotipos Ia, II y III, y aun manteniendo un buen perfil de seguridad, la respuesta inmunitaria fue desigual según el serotipo y la exposición previa a los polisacáridos (inmunitariamente *naïve*). No obstante, las respuestas inmunitarias funcionales persistieron al menos 2 años (20). A pesar de estos prometedores resultados, se comprobó que únicamente se activaban respuestas dependientes de células B, con lo que no se generaba memoria inmunitaria. El concepto de un *priming* previo por exposición natural al GSB para obtener buenas respuestas a las vacunas fue corroborado en un estudio del año 2001, en el cual también se comprobó cómo los adultos no respondedores a la primera dosis de una vacuna conjugada, por bajos títu-

los de anticuerpos anticapsulares previos, respondían satisfactoriamente a la administración de una segunda dosis (21).

Un paso importante en cuanto a la factibilidad de la vacunación materna fue el primer ensayo realizado con embarazadas (22). La vacuna contenía polisacárido III y se administró a 40 mujeres en la semana 31 de gestación. De las 35 con títulos bajos de anticuerpos, 20 (57%) respondieron a la vacuna, y de los 25 niños nacidos de madres respondedoras, el 80% y el 64%, respectivamente, mantenían niveles protectores de anticuerpos al mes y a los tres meses. Adicionalmente se observó una menor colonización vaginal y rectal en las vacunadas. Estos hallazgos supusieron el soporte del concepto de la vacunación materna en las últimas fases del embarazo para proteger de las infecciones invasoras por SGB a los neonatos y a los lactantes pequeños.

Al hilo del éxito de las vacunas polisacáridas contra *Haemophilus influenzae* tipo b conjugadas con un transportador proteico, comenzaron en la década de 1990 los ensayos clínicos con las vacunas conjugadas frente al SGB (vacunas de segunda generación). Teóricamente estas vacunas obviarían los problemas asociados a las polisacáridas simples, y producirían respuestas dependientes de células T con desarrollo de memoria inmunitaria asociada a células B y T, y producción de anticuerpos IgG de alta funcionalidad (avidez). El primer ensayo data de 1996 y se utilizó una vacuna que conjugaba el polisacárido III con toxoide tetánico, en tres concentraciones distintas, o una vacuna no conjugada, o solución salina fisiológica (23). Las vacunas se administraron a 100 mujeres no embarazadas, y como resultados destacaron un buen perfil de seguridad y un importante incremento en los títulos de anticuerpos específicos en las que recibieron la vacuna conjugada, mayores a medida que se incrementaba la carga antigénica. Además, los anticuerpos eran opsonofagocíticos y protegían a ratones frente a exposiciones letales a SGB.

En 1999 se llevó a cabo otro ensayo con 190 mujeres no embarazadas que recibieron una vacuna bivalente (Ia + Ib) conjugada en concentraciones crecientes, una vacuna no conjugada con los mismos serotipos o solución salina fisiológica. Las respuestas inmunitarias a las vacunas conjugadas fueron dependientes de la dosis y se correlacionaron con la opsonofagocitosis in vitro (24,25).

Otras vacunas bivalentes ensayadas fueron las que combinaban los serotipos II y III conjugados con toxoide tetánico (26).

En la Tabla 1 se presenta una síntesis de los estudios realizados hasta mediados del año 2002.



**Tabla 1. Vacunas conjugadas frente al estreptococo del grupo B (17).**

Vacuna	Dosis de polisacárido (µg/ml)	Adultos con incremento de títulos IgG de 4 veces (%)	GMC (µg/ml) de IgG específica
Ia-TT	15	80	18,3
Ib-TT	16	80	11,1
II-TT	4	87	11,2
III-TT	13	93	2,7
V-TT	10	93	5,5

GMC: media geométrica de la concentración; TT: toxoide tetánico.

Las iniciativas en el desarrollo de vacunas se ven interrumpidas hasta el año 2010, cuando comenzaron a publicarse resultados de ensayos clínicos en los que el polisacárido capsular se combinaba con otra proteína transportadora (*cross reacting material*, CRM<sub>197</sub>). Uno de ellos es un estudio de fase Ib-II llevado a cabo en Sudáfrica con 315 mujeres VIH-negativas que recibieron una dosis de polisacáridos combinados Ia + Ib +III, en concentraciones crecientes, entre las semanas 28 y 35 de gestación. Los lactantes recibieron la vacuna antineumocócica conjugada de trece serotipos y el resto de las vacunas sistemáticas (27). Se midieron los títulos de anticuerpos frente a la cápsula polisacárida en los lactantes a los 4, 43 y 91 días, y la seguridad hasta que cumplían los 12 meses. Como resultados más notables destacan que las concentraciones de anticuerpos anticápsula en el neonato-lactante fueron significativamente mayores en todos los puntos de corte respecto a los niños nacidos de madres no vacunadas, y no se detectaron, por otra parte, interferencias inmunitarias con la vacuna antineumocócica (28).

Con esta misma vacuna trivalente de Novartis Vaccines and Diagnostics Inc. ha finalizado en 2014 un ensayo clínico de fase II para determinar la cantidad de antígeno y el esquema de vacunación, llevado a cabo en Bélgica y Canadá con 50 embarazadas de 18 a 40 años de edad que recibieron una dosis de vacuna entre las semanas 24 y 35 de gestación. Los anticuerpos anticápsula se midieron en cordón umbilical y a los 3 meses de vida, así como 1 mes tras la última dosis de las vacunas sistemáticas (29,30). La tolerabilidad de la vacuna fue buena, sin que se detectaran señales de alarma en las gestantes. Respecto a la inmunogenicidad, la vacuna aumentó significativamente las concentraciones de anticuerpos en la gestante frente

a los tres serotipos en comparación con las que recibieron solución salina (controles), y en los niños también se alcanzaron concentraciones significativamente mayores al nacer, que se mantuvieron elevadas hasta los 3 meses de vida.

Como importantes aspectos pendientes de resolver con estas vacunas de segunda generación están el establecimiento de la eficacia frente a la ECP y la ECT en ensayos clínicos de fase III, la medición del impacto en la colonización vaginal/rectal, y la definición de los parámetros séricos subrogados de protección (31).

Como vacunas experimentales cabe destacar las que podrían producirse por «vacunología inversa», una vez secuenciado el genoma de *S. agalactiae* (32). Esta aproximación permite conocer todos los genes que codifican proteínas de superficie de la bacteria asociadas a respuestas bactericidas del suero de vacunados. Hasta la fecha se han identificado *pili* bacterianos que son expresados por todas las cepas de SGB y están estructuralmente conservados (33,34).

## CONCLUSIONES

La incidencia de la enfermedad invasora por EGB permanece estable en las últimas décadas, sin observar una tendencia al descenso, por lo que puede afirmarse que persiste como problema de salud pública a pesar de la puesta en marcha de la profilaxis antibiótica.

El desarrollo de una vacuna es la estrategia preventiva más prometedora, dados los inconvenientes de la quimioprofilaxis intraparto. A este respecto se han hecho importantes avances en materia de prevención vacunal en los últimos años, que probablemente culminarán con el próximo inicio de ensayos clínicos de fase III con vacunas polisacáridas conjugadas. Esto nos permitirá conocer la eficacia de las vacunas multivalentes en la prevención de la enfermedad grave del lactante, así como su posible impacto (reducción/erradicación) en la colonización genital materna. Por otra parte, un programa de vacunación materna también tendría el potencial de reducir la enfermedad invasora en la madre, los abortos tardíos y los partos prematuros. En el caso de que los ensayos proporcionen buenos resultados, seguiría siendo de capital importancia la vigilancia antes y después de la comercialización, teniendo en cuenta que la enfermedad invasora por SGB no es de declaración obligatoria en la mayoría de los países occidentales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Paoletti L, Kasper D. Glyconjugate vaccines to prevent group B streptococcal infections. *Expert Opin Biol Ther*. 2003;3:975-84.
2. Hickman M, Rench M, Ferrieri P, Baker C. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics*. 1999;104:203-9.
3. Sendi P, Johansson L, Norrby-Teglund A. Invasive group B streptococcal disease in non-pregnant adults – a review with emphasis on skin and soft-tissue infections. *Infection*. 2008;36:100-11.
4. Phares C, Lynfield R, Farley M, Mohle-Boetani J, Harrison L, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *J Am Med Assoc*. 2008;36:2056-65.
5. Stevens D, Kaplan E. *Streptococcal infections: clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis*. United States: Oxford University Press; 2000.
6. Verani J, McGee L, Schrag S. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR*. 2010;59:RR-10.
7. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci – perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med*. 1988;16:423-30.
8. Cutland C, Schrag S, Thigpen M, Velaphi S, Wadula J, Adrian P, et al. Increased risk for group B *Streptococcus* sepsis in young infants exposed to HIV, Soweto, South Africa, 2004-2008. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:638-45.
9. Lin Y, Weisman L, Troendle J, Adams K. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B *Streptococcus* diseases. *J Infect Dis*. 2003;188:267-71.
10. Chen V, Avci F, Kasper D. A maternal vaccine against group B *Streptococcus*: past, present, and future. *Vaccine*. 2013;315:D13-9.
11. Melin P, Efstratiou A. Group B streptococcal epidemiology and vaccine needs in developed countries. *Vaccine*. 2013;315:D31-42.
12. Healy C, Baker C. *Streptococcus* group B vaccines. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
13. López-Sastre J, Fernández-Colomer B. Sepsis en el recién nacido. *An Pediatr Contin*. 2005;3:18-27.
14. Schrag S. Group B streptococcal vaccine for resource-poor countries. *Lancet*. 2011;378:11-2.
15. Madhi S, Radebe K, Crewe-Brown H, Frasch E, Arakere G, Mokhachane M, et al. High burden of invasive *Streptococcus agalactiae* disease in South African infants. *Ann Trop Paediatr*. 2003;23:15-23.
16. Van Dyke M, Phares C, Lynfield R, Thomas A, Arnold K, Craig A, et al. Evaluation of the universal antenatal screening for group B *Streptococcus*. *N Engl J Med*. 2009;360:2626-36.
17. Baker J, Kasper D. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med*. 1976;294:753-6.
18. Baker C, Edwards M, Kasper D. Immunogenicity from polysaccharides from type-III group *Streptococcus*. *J Clin Invest*. 1978;61:1107-10.
19. Baker C, Edwards M. Group B streptococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child*. 2003;88:375-8.

20. Fischer G, Horton R, Edelman R. Summary of the National Institutes of Health workshop on group-B streptococcal infection. *J Infect Dis.* 1983;148:163-6.
21. Paoletti L, Rench M, Kasper D, Molrine D, Ambrosino D, Baker C. Effects of alum adjuvant or a booster dose on immunogenicity during clinical trials of group B streptococcal type III conjugate vaccines. *Infect Immunol.* 2001;69:6696-701.
22. Baker C, Rench M, Edwards M, Carpenter R, Hays B, Kasper D. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Engl J Med.* 1988;319:1180-5.
23. Kasper D, Paoletti L, Wessels M, Guttormsen H, Carey V. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Clin Invest.* 1996;98:2308-14.
24. Baker C, Paoletti L, Wessels M, Guttormsen H, Rench M, Hickman ME, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis.* 1999;179:142-50.
25. Baker C, Paoletti L, Rench M, Guttormsen H, Carey V, Hickman E. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B Streptococcus in healthy women. *J Infect Dis.* 2000;182:1129-38.
26. Fernández M, Paoletti L, Kasper D, Rench M, Baker C. Evaluation of a bivalent group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 1999;29:966.
27. US National Institutes of Health. Safety and immunogenicity of a group B Streptococcus vaccine in non-pregnant and pregnant women 18-40 years of age. Clinical Trial NCT01193920. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193920?term=streptococcus+agalactiae&rank=1>
28. Madhi S, Cutland C, Jose L, Koen A, Govender N, Olugbosi M, et al. Maternal group B Streptococcus vaccination results in placental antibody transfer without interfering with response to routine infant vaccination. Presented at the 32th Annual Meeting of the European Society for Paediatrics Infectious Diseases. Dublin, Ireland, May 6-10, 2014.
29. Halperin S. Pregnancy – a time to vaccinate. 11th Canadian Immunization Conference. Ottawa, Canada, December 2-4, 2014.
30. US National Institutes of Health. Immune response induced by a vaccine against group B Streptococcus and safety in pregnant women and their offsprings. Clinical Trial NCT01446289. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446289?term=NCT01446289&rank=1>
31. Madhi S, Dangor Z, Heath P, Schrag S, Izu A, Sobanjo-ter Meulen A, et al. Considerations for a phase-III trial to evaluate a group B Streptococcus polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants. *Vaccine.* 2013;31S:D52-7.
32. Maione D, Margarit I, Rinaudo C, Masignani V, Mora M, Scarselli M, et al. Identification of a universal group B Streptococcus vaccine by multiple genome screen. *Science.* 2005;309:148-50.
33. Lauer P, Rinaudo C, Soriano M, Margarit I, Maione D, Rosini R, et al. Genome analysis reveals pili in group B Streptococcus. *Science.* 2005;309:105.
34. Margarit I, Rinaudo C, Galeotti C, Maione D, Ghezzi C, Buttazzoni C, et al. Preventing bacterial infections with pilus-based vaccines: the group B Streptococcus paradigm. *J Infect Dis.* 2009;199:108-15.



# Novedades en vacunología 2014-2015

*«Es inaceptable que después de los esfuerzos de los últimos 50 años para hacer vacunas seguras y eficaces, el sarampión siga costando vidas.»*

Zuzsanna Jakab

Directora Regional de la OMS para Europa.

## INTRODUCCIÓN

La exposición en este capítulo de las novedades más relevantes que han ocurrido en la vacunología desde el curso anterior se ha dividido en cinco apartados: 1) noticias relacionadas con el mundo de las vacunas; 2) algunos aniversarios relevantes; 3) las nuevas vacunas, es decir, las comercializadas o únicamente autorizadas, por el momento, durante este periodo; 4) los cambios en los calendarios vacunales 2015; y 5) las modificaciones que se han producido en las fichas técnicas de algunas vacunas.

## NOTICIAS RELACIONADAS CON EL MUNDO DE LAS VACUNAS

Respecto a las noticias en vacunología, haciendo un símil deportivo podría decirse que este año ha habido fichajes y traspasos importantes en la industria farmacéutica. Así, GSK ha adquirido las vacunas de Novartis, excepto las de la gripe que ha comprado una farmacéutica australiana (CSL); GSK también ha adquirido GlycoVaxyn, una compañía biofarmacéutica especializada en vacunas con sede en Suiza; Pfizer ha incorporado la cartera de

vacunas de Baxter y ha adquirido a GSK dos vacunas antimeningocócicas tetravalentes (Nimenrix® y Mencevax®). Se ha establecido en España un nuevo laboratorio de vacunas, PaxVax S.L., que va a comercializar Vivotif® (una vacuna de la fiebre tifoidea, que estaba disponible a través de otro laboratorio, Berna) y otras vacunas.

Entre otras noticias, cabe destacar que un compañero nuestro, César Velasco, miembro de la Junta de la Asociación Española de Vacunología y residente de medicina preventiva del Hospital Clínico de Barcelona, ha sido designado miembro experto del panel de asesores de la Organización Mundial de la salud (OMS) sobre la vacuna y la inmunización frente al virus Ébola, junto con otros nueve expertos del resto del mundo.

## ANIVERSARIOS EN VACUNOLOGÍA

También ha sido un año de aniversarios. El 25 de mayo de 2014 se cumplieron 50 años del establecimiento del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) en los Estados Unidos (1). En la Tabla 1 puede verse la evolución desde 1964 de las inmunizaciones recomendadas por el ACIP, que a partir de 1995 se publicaron en forma de calendario (2). Se empezó con seis vacunas (la de la viruela ya ha desaparecido) y en este momento son ya 16 vacunas. En 2015 se cumplen 20 años desde que el ACIP hizo la primera recomendación de calendario unificado en los Estados Unidos, con un calendario que es superponible al del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP), que también cumple ahora 20 años (3). Si se analizan las vacunas de ambos calendarios (Figs. 1 y 2) puede verse que son las mismas; lo que ocurre es que a finales de 1995 el ACIP incorporó la vacuna de la varicela.

**Tabla 1. Evolución de las vacunaciones recomendadas por el ACIP desde 1964 a 2014 (2).**

1964 (6 enfermedades)	1985 (7 enfermedades)	1995 (10 enfermedades)	2014 (16 enfermedades)	
Polio	Polio	Polio	Polio	Hepatitis B
Difteria	Difteria	Difteria	Difteria	Hepatitis A
Tos ferina	Tos ferina	Tos ferina	Tos ferina	Varicela
Tétanos	Tétanos	Tétanos	Tétanos	Neumococo
Sarampión	Sarampión	Sarampión	Sarampión	Gripe
Viruela	Rubéola	Rubéola	Rubéola	Meningococo
	Parotiditis	Parotiditis	Parotiditis	Rotavirus
		Hib	Hib	VPH
		Hepatitis B		
		Varicela		

Vaccine	Birth	2 Months	4 Months	6 Months	12 Months	15 Months	18 Months	4-6 Years	11-12 Years	14-16 Years
Hepatitis B	HB-1	HB-2	HB-3							
Diphtheria-Tetanus- Pertussis (DTP)		DTP	DTP	DTP	DTP or DTaP ≥ at 15 months			DTP or DTaP	Td	
Haemophilus influenzae type b		Hib	Hib	Hib	Hib					
Poliovirus		OPV	OPV	OPV				OPV		
Measles-Mumps- Rubella					MMR			MMR	MMR	

Figura 1. Primer calendario de vacunaciones sistemáticas de los Estados Unidos (1995) (2).

0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	15-18 meses	6 años	11-12 años	14-16 años
VHB <sup>(1)</sup>	VHB <sup>(2)</sup>		VHB				VHB (0-1-6)	
	DTP	DTP	DTP		DTP	DTP		Td <sup>(5)</sup>
				Triple vírica <sup>(4)</sup>			Triple vírica	
	Polio oral	Polio oral	Polio oral		Polio oral	Polio oral		
	Hib <sup>(3)</sup>	Hib	Hib		Hib			

<sup>(1)</sup> Dosis al nacimiento. <sup>(2)</sup> Puede ponerse entre 1-2 meses. <sup>(3)</sup> Recomendación universal según situación epidemiológica y/o introducción de vacunas combinadas. <sup>(4)</sup> Si la situación epidemiológica aconseja la vacunación antes de los 12 meses es necesario revacunar a los 15. <sup>(5)</sup> Revacunar cada 10 años. VHB: vacuna de hepatitis B; DTP: difteria, tétanos y tos ferina; Hib: Haemophilus influenzae B; Triple vírica: sarampión, parotiditis, rubéola; Td: Toxoide tetánico, difteria tipo adulto.

Figura 2. Primer calendario de vacunaciones sistemáticas de la AEP (1995) (3)

Este año 2015 también se está hablando mucho, aunque hay que matizarlo, de que se celebra el 40 aniversario del primer calendario de vacunaciones en España (4); hasta entonces, y desde 1963, se desarrollaban campañas de vacunación. Este primer calendario en España es de 1975, y después se añadieron en 1977 las vacunas del sarampión y de la rubéola (Fig. 3). Sin embargo, este no fue el primer calendario que hubo en España, sino el primero que se implantó en toda España. El primer calendario que hubo en España fue el del ayuntamiento de la ciudad de Barcelona de 1973, realizado bajo la dirección del profesor Agustí Pumarola, Director del Instituto Municipal de Higiene de Barcelona, y de la Societat Catalana de Pediatria en la figura de su presidente entonces, el doctor Francesc Prandi, como recoge un número monográfico del *Boletín de la Sociedad Catalana de Pediatria* (revista ahora denominada *Pediatria Catalana*), con un calendario muy explicitado y que estaba perfectamente «informatizado» con los medios de que se disponía en aquella época (5) (Figs. 4 y 5).



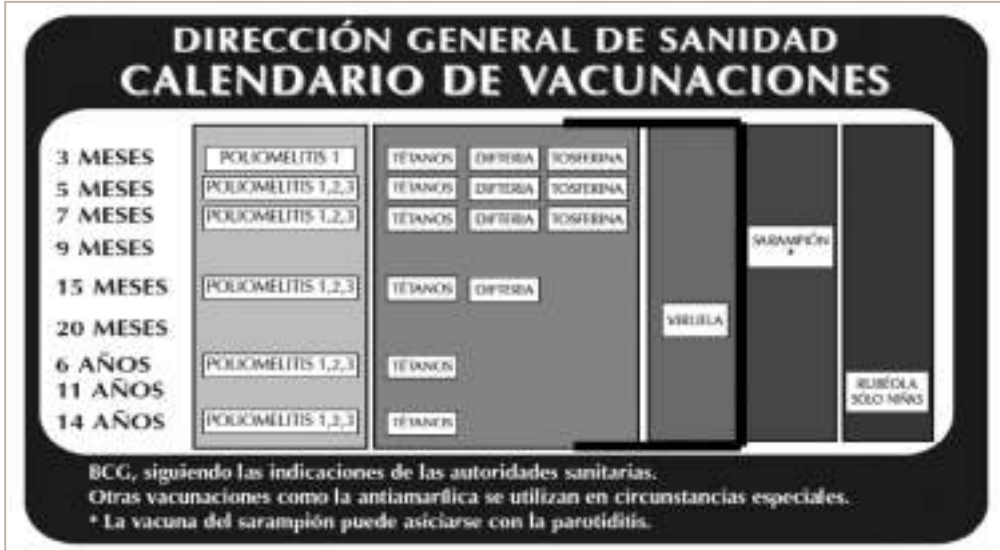


Figura 3. Calendario de vacunaciones sistemáticas de la Dirección General de Sanidad (1977) (4). El primer calendario de 1975 llegaba hasta la viruela.



Figura 4. Número monográfico del *Boletín de la Sociedad Catalana de Pediatría* dedicado al primer calendario de vacunaciones sistemáticas de España: el del Ayuntamiento de Barcelona (1973) (5).

## NUEVAS VACUNAS

Respecto a nuevas vacunas, y a modo de recordatorio, hay que mencionar que se ha publicado un número monográfico del *Morbidity and Mortality Weekly Report* (6) sobre las «nuevas» vacunas de la viruela. Las tres vacunas disponibles (ACAM2000, Sanofi Pasteur; APSV, “WetVax”, Aventis Pasteur; e Imvamune, Bavarian Nordic) están depositadas en el U.S. Strategic National Stockpile (SNS) por si hubiese algún tipo de emergencia.

Por lo que respecta a España, en la Tabla 2 puede verse la actualización de las vacunas autorizadas hasta junio de 2015, algunas de ellas pendientes de comercialización y otras ya no comercializadas. No obstante, realmente sólo es una novedad la vacuna frente al herpes zóster, porque la meningocócica B se autorizó en diciembre

de 2013 (aunque en España no se comercializó hasta mediados de 2014, y con las limitaciones de producto de uso hospitalario, pero con la «promesa ministerial» desde hace unos meses de una rápida incorporación a las farmacias de la comunidad). Hay también una vacuna antigripal atenuada tetravalente intranasal y dos más antigripales, una fabricada en cultivos

<b>Primovacunasiones</b>		
3 meses ... ..	1.ª dosis D.T.P. (antidiftérica, antitosferinosa, antitetánica) 1.ª dosis antipolio (oral o inyectable)	
4 meses ... ..	2.ª dosis D.T.P. 2.ª dosis antipolio	
5 meses ... ..	3.ª dosis D.T.P. 3.ª dosis antipolio	(*) Remitir hoja n.º 1
<hr/>		
15 meses ... ..	antivariólica	
18 meses ... ..	dosis-refuerzo D.T.P. dosis-refuerzo antipolio	(*) Remitir hoja n.º 2
<hr/>		
<b>Revacunaciones</b>		
6 años ... ..	D.T. (antidiftérica, antitetánica) antipolio	
6 años ... ..	antivariólica	(*) Remitir hoja n.º 3
<hr/>		
10 años ... ..	T. (antitetánica) antipolio	(*) Remitir hoja n.º 4
<hr/>		
14 años ... ..	T. (antitetánica) antipolio	
14 años ... ..	antivariólica	(*) Remitir hoja n.º 5
<hr/>		
<b>Otras vacunas sistemáticas</b>		
Antisuramplión ... ..	12 meses	(*) Remitir hoja
Antirubéola ... ..	niñas 12 - 14 años	
B.C.G. (anti- tuberculosa) ... ..	Primovacunasión ... de 0 a 12 meses Revacunación ... .. edad escolar	
<hr/>		
<b>Otras vacunas:</b>		
Antigripal, T.A.B. (antitífica, antiparatífica A), antiparatífica B), antiparotiditis, etc., según circunstancias epidemiológicas.		

Figura 5. Primer calendario de vacunaciones sistemáticas de España: el del Ayuntamiento de Barcelona (1973) (5).

<b>Tabla 2. Vacunas autorizadas en España entre 1963 y 2015.</b>	
<b>Vacunas autorizadas entre 1963 y 1992</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viruela</li> <li>• BCG</li> <li>• DTPe</li> <li>• DT</li> <li>• T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliomielitis: monovalente y trivalente</li> <li>• Sarampión, rubéola y parotiditis:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Monovalentes</li> <li>– Triple vírica</li> </ul> </li> <li>• Hepatitis B</li> </ul>
<b>Vacunas autorizadas entre 1993 y 2000</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VHA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inactivadas (dos)</li> <li>– Virosómica</li> </ul> </li> <li>• Hib conjugada                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– PRP – CRM197</li> <li>– PRP – TT (dos)</li> </ul> </li> <li>• dT</li> <li>• DTPe – VHB</li> <li>• VHA+VHB</li> <li>• Meningocócica AC no conjugada</li> <li>• DTPe – Hib</li> <li>• Varicela (cepa Oka)</li> <li>• DTPa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTPa – Hib</li> <li>• DTPa – VHB</li> <li>• Neumocócica no conjugada 23-valente</li> <li>• DTPa – VPI – Hib</li> <li>• DTPa – VPI/Hib</li> <li>• Meningocócica C conjugada                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– C – CRM197 (dos)</li> <li>– C – TT</li> </ul> </li> <li>• Antigripal adyuvada (MF59)</li> <li>• Antigripal virosómica</li> <li>• DTPa – VPI – VHB/Hib</li> <li>• DTPa – VPI – VHB – Hib</li> <li>• Neumocócica conjugada 7-valente</li> </ul>
<b>Vacunas autorizadas entre 2001 y 2015</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dTpa tricomponente</li> <li>• Varicela (cepa Oka/Merck)</li> <li>• Antirrábica PCECV</li> <li>• dTpa tricomponente-VPI</li> <li>• Anticolérica oral</li> <li>• VHB adyuvada (AS04)</li> <li>• Antirrotavirus monovalente</li> <li>• Tetravírica (cepa Oka/Merck de varicela)</li> <li>• Antirrotavirus pentavalente</li> <li>• VPH tetravalente</li> <li>• VPH bivalente</li> <li>• Neumocócica conjugada 10-valente</li> <li>• Pandémica A H1N1/2009 adyuvada (AS03)</li> <li>• Pandémica A H1N1/2009 adyuvada (MF59)</li> <li>• Pandémica A H1N1/2009 no adyuvada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis japonesa</li> <li>• dTpa pentacomponente</li> <li>• Meningocócica ACWY – CRM197</li> <li>• Neumocócica conjugada 13-valente</li> <li>• Antigripal intradérmica</li> <li>• Antigripal atenuada trivalente intranasal</li> <li>• Meningocócica ACWY – TT</li> <li>• DTPa – VPI – VHB – Hib</li> <li>• Antigripal en cultivos celulares</li> <li>• Antigripal inactivada tetravalente</li> <li>• Meningocócica B (ADNr, 4CMenB)</li> <li>• Herpes zóster</li> <li>• Antigripal atenuada tetravalente intranasal</li> <li>• Tetravírica (cepa Oka de varicela)</li> <li>• VPH nonavalente</li> </ul>

celulares y otra inactivada tetravalente parenteral, que ya se utilizaron en la campaña del año pasado.

Las vacunas antigripales tetravalentes son dos, una inactivada de administración parenteral (Fluarix Tetra®), que puede indicarse en niños a partir de los 3 años de edad y en adultos, y otra atenuada de administración intranasal (Fluenz Tetra®) que sólo estará indicada para la franja de edad de 24 meses a 17 años, es decir, no llegará al límite superior de los 49 años que se ha establecido en otros países. En el Reino Unido se va implementando de manera progresiva un programa de vacunación universal en el niño con esta vacuna intranasal.

En la composición de la vacuna de la gripe para la próxima temporada hay dos grandes cambios porque no ha habido homología entre la gripe que ha circulado este año y la fórmula de la vacuna antigripal. Por ello, para la próxima temporada hay un cambio en el subtipo de la cepa H3N2 y en un linaje de la cepa del virus de la gripe B; para las vacunas tetravalentes hay un segundo linaje de cepa B, que es el mismo que el año pasado. La composición recomendada por la OMS para la temporada 2015-2016 es la siguiente (7):

- Vacunas trivalentes: cepa viral similar a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, cepa viral similar a A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) y cepa viral similar a B/Phuket/3073/2013.
- Vacunas tetravalentes: además de las anteriores, una cepa viral similar a B/Brisbane/60/2008.

Se han incorporado en la Tabla 4 dos vacunas tetravíricas (triple vírica combinada con la monovalente de la varicela) todavía no comercializadas: ProQuad® de Sanofi Pasteur MSD (autorizada ya en abril de 2006) y Priorix-Tetra® de GSK (autorizada en noviembre de 2014).

Por último, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) acaba de aprobar en junio de 2015 una nueva vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) de más amplio espectro, la vacuna nonavalente, que puede estar disponible en España el año próximo (8). Gardasil® 9 contiene los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, y se comercializó en los Estados Unidos en diciembre de 2014.

En marzo de 2015 se han publicado ya las primeras recomendaciones de vacunación frente al VPH, entre las que se incluye la nueva vacuna Gardasil® 9 (9). Las tres vacunas frente al VPH (2v, 4v, 9v) pueden utilizarse en la vacunación sistemática de las mujeres de 11-12 años (a partir de los 9 años) y hasta los 26 años de edad si no están va-

cunadas previamente. Las vacunas tetravalente y nonavalente pueden utilizarse también en la vacunación sistemática de los hombres de 11-12 años (a partir de los 9 años) hasta los 21 años de edad si no están vacunados previamente. El ACIP recomienda la vacunación con vacuna 4v o 9v de los hombres que tienen sexo con hombres y de las personas inmunodeprimidas (incluyendo aquellas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) hasta los 26 años de edad si no están vacunadas previamente.

Es evidente que la adición de cinco tipos oncogénicos a los cuatro tipos de la vacuna tetravalente aumenta el espectro de prevención. En concreto, en el cáncer cervical, la protección del 70-75% frente al potencial oncogénico de los tipos 16 y 18 se eleva a un 90% con la adición de estos cinco tipos. No obstante, las vacunas bivalente y tetravalente (más la primera que la segunda) ya mostraban un cierto perfil de protección cruzada frente a varios de estos tipos oncogénicos.

La indicación de Gardasil® 9 es la inmunización de personas desde la edad de 9 años frente a las enfermedades siguientes: lesiones premalignas y cánceres que afecten a cuello uterino, vulva, vagina y ano, y verrugas genitales, causadas por los serotipos vacunales.

En cuanto a la nueva vacuna del herpes zóster (Zostavax®), una vacuna atenuada, hay cuatro tipos de recomendaciones: 1) por ficha técnica se puede administrar a partir de los 50 años de edad; 2) en el calendario de los Estados Unidos se incluye a partir de los 60 años; 3) en el Reino Unido se aplica entre los 70 y los 80 años de edad debido a un criterio de eficiencia, porque la duración de la protección de esta vacuna es limitada, y si se vacuna a los 60 años hay muchas posibilidades de que no sea efectiva en la población de 70 a 80 años de edad, en la que es más necesaria; y 4) la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene la recomienda a partir de los 65 años de edad.

Respecto a la vacuna meningocócica B, hay que señalar que en octubre de 2014 se aprobó en los Estados Unidos la primera vacuna, Trumenba®, para la población adolescente, de 10 a 25 años de edad, y con una posología de tres dosis (0, 2 y 6 meses). Unos meses después, ya en 2015, en los Estados Unidos se aprobó Bexsero®, que es la vacuna disponible en Europa, paradójicamente sólo para la población de 10 a 25 años de edad y con un régimen de dos dosis (0 y 1 meses). En España, Bexsero® está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria*

*meningitidis* del serogrupo B; en la ficha técnica se especifica que no hay datos disponibles para adultos mayores de 50 años.

Durante el 4th European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination (EEROVAC), celebrado en Santiago de Compostela en marzo de 2015, se presentaron novedades importantes en el campo de la vacunación frente al rotavirus. Por ejemplo, en India, donde tienen un problema de letalidad por rotavirus que afecta a más de 100.000 niños menores de 5 años (10), acaban de comercializar una nueva vacuna, Rotavac<sup>®</sup>, que se ha empezado a administrar en 2015, basada en una cepa neonatal de rotavirus atenuada (la 116E). Esta era una cepa que estaba en estudio, y en un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, ha logrado muy buenos resultados de eficacia y de tolerabilidad (11). Su precio es de 1 dólar por dosis, frente a los más de 2 y 3 dólares por dosis de las dos vacunas del rotavirus comercializadas en Europa.

En esa misma reunión se presentaron también los resultados de una nueva vacuna atenuada (G1P[8]) que se acaba de producir en Vietnam, Rotavin-M1<sup>®</sup> (Polyvac-Vietnam, 2012) (12). Y se habló del futuro de la vacunación frente al rotavirus: las vacunas en investigación están en la misma línea que siguió la vacuna de la poliomielitis, para la que se pasó de la vacuna oral atenuada a una vacuna inactivada parenteral. Se está investigando en vacunas frente al rotavirus parenterales inactivadas, y hay una serie de nuevas moléculas de vacunas no vivas de virus entero.

En el Reino Unido se vacuna de manera sistemática frente al rotavirus desde julio de 2013 con Rotarix<sup>®</sup>. La comercialización de esta vacuna en España no está permitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), a raíz del incidente del circovirus porcino, una situación única en el mundo. Cabe pensar que, si las autoridades sanitarias la han incluido en el Reino Unido, es porque resulta eficiente, como se ha demostrado en la temporada 2013–2014, en la que la incidencia de gastroenteritis por rotavirus, comparada con la de otras temporadas, ha disminuido notablemente (13). Del mismo modo, en un trabajo realizado en los Estados Unidos (14) se observa cómo ha disminuido en los últimos años la infección por rotavirus con la vacunación sistemática.

El 24 de julio de 2015, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la EMA emitió la opinión científica positiva sobre la primera vacuna frente a la malaria, Mosquirix<sup>®</sup> o RTS,S/AS01 (*Plasmodium falciparum* y vacuna de la hepatitis B recombinante adyuvada, GSK) para su uso fuera de la Unión Europea.

La AEMPS ha emitido también su opinión positiva en el boletín mensual de julio, publicado el 11 de agosto de 2015, con la siguiente información:

- Indicación aprobada: inmunización activa frente a la malaria causada por *P. falciparum* y frente a la hepatitis B, en niños desde las 6 semanas hasta los 17 meses de edad (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1 de la ficha técnica). Mosquirix® debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales teniendo en cuenta la epidemiología de la malaria causada por *P. falciparum* en las diferentes áreas geográficas.
- El principio activo de Mosquirix® es la proteína circumsporozoito de *P. falciparum* fusionada con un antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, que se presenta en forma de partículas no infecciosas del virus obtenidas en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnología de ADN recombinante. Mosquirix® es una vacuna preeritrocítica que limita la capacidad de *P. falciparum* de infectar, crecer y multiplicarse en el hígado mediante la obtención de la inmunidad humoral y celular de la proteína circumsporozoito. Además, Mosquirix® induce una protección frente al virus de la hepatitis B mediante la obtención de respuestas de inmunidad humoral.
- Mosquirix® ha mostrado capacidad para proporcionar protección frente a la malaria en niños de entre 6 semanas y 17 meses de edad. En los niños de 6 a 12 semanas, la eficacia de la vacuna frente al primer o único episodio clínico de malaria tras 12 meses de seguimiento fue del 31%, mientras que en los niños de 5 a 17 meses fue del 56%. Durante un periodo de seguimiento de más de 36 meses, la eficacia de la vacuna frente a todos los episodios de malaria fue del 27% en los niños de 6 a 12 semanas, y el 46% en los de 5 a 17 meses.
- Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron fiebre, reacciones en el lugar de la inyección e irritabilidad.
- Este medicamento está destinado exclusivamente para su comercialización fuera de la Unión Europea.

El CHMP de la EMA ha emitido una opinión positiva el pasado mes de julio para el cambio en la ficha técnica de Synflorix® que incluye información referente al serotipo 19A. En la sección 4.4 de la ficha técnica aprobada por la AEMPS se indica: «No hay evidencia suficiente de que

Synflorix® proporcione protección frente a serotipos no contenidos en la vacuna excepto frente al 19A de reacción cruzada» (ver sección 5.1).

## CALENDARIOS DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS 2015

Desde 1903 con una sola vacuna, la de viruela, se ha evolucionado hasta un calendario de máximos, en 2015, con 17 vacunas, que son las 16 del calendario de la AEP más la vacuna de la hepatitis A en Cataluña, donde es una vacuna financiada (Tabla 3).

### Calendario del Sistema Nacional de Salud

En el calendario de 2015 del Sistema Nacional de Salud se ha introducido una vacuna antineumocócica conjugada a los 2, 4 y 12 meses de edad, pero este cambio puede ser realizado hasta diciembre de 2016. Esta incorporación es una desarmonización más del mal calendario «único», ya que en este momento hay niños de determinadas comunidades que se vacunan y otros de otras comunidades que no se vacunan «oficialmente», además de otras variaciones.

En cuanto a la vacunación frente a la tos ferina, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones hizo una recomendación en 2013 que decía: «si la situación epidemiológica en cuanto a hospitalizaciones y fallecimientos en el primer trimestre de la vida así lo aconsejara, la autoridad sanitaria deberá valorar una o varias de las estrategias complementarias de vacunación (vacunación de la embarazada y de los contactos domiciliarios, o estrategia del nido, preferentemente antes del nacimiento del niño)».

**Tabla 3. Evolución de los calendarios pediátricos de vacunaciones en España.**

Años	Número de vacunas
1903	1
1940-1950	2
1960-1970	5
1970-1980	7
1980-1990	7
1990-2000	9
2015	17



Algunas autoridades sanitarias ya lo han valorado, y otras siguen sin hacerlo. Así, Cataluña en enero de 2014, Asturias en junio de 2014, y a partir de 2015 Canarias, Comunidad Valenciana, Extremadura, Navarra y País Vasco han incorporado la vacunación de la embarazada (15).

¿Y cómo se ha aceptado la vacunación de la embarazada? En nuestro ámbito, un grupo de pediatras, enfermeras pediátricas y médicos de familia de ocho áreas básicas de atención primaria de la comarca de Osona (Cataluña), en un estudio con una amplia muestra de 780 recién nacidos, que suponen el 87,5% del total de recién nacidos, ha encontrado una buena cobertura vacunal, del 47,3% (Pérez Porcuna X, et al. Reunión Anual de la Societat Catalana de Pediatria, 2015).

En los últimos 10 años nos hemos referido repetidamente a la desarmonización de los calendarios de vacunaciones sistemáticas de las comunidades autónomas de España, sea por las vacunas en ellos incluidas (neumococo, varicela, tos ferina en el adolescente, hepatitis A) o por las franjas de edad de su aplicación (vacuna frente al VPH, vacuna del meningococo C, etc.). Hoy queremos referirnos a la desarmonización de la vacunación en los grupos de riesgo que hace que una vacuna para una persona con una enfermedad crónica, por ejemplo, sea financiada o no según la comunidad donde viva. Estas diferencias son muy manifiestas para los grupos de riesgo de varicela y de enfermedad neumocócica; en dos documentos aprobados por la Comisión de Salud Pública en junio de 2015 se intenta clarificar el tema (16,17).

En relación a vacunas más recientes que previenen enfermedades en las que no están definidos los grupos de riesgo, hay que señalar que en la vacunación frente al VPH hay comunidades, como la Región de Murcia, Canarias y Madrid, que tienen un protocolo de vacunación para mujeres que han sufrido un tratamiento escisional por lesiones cervicales preneoplásicas. En Canarias también hay otro programa de vacunación del VPH para mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal. En Cataluña, la vacuna se financia también a las mujeres menores de 26 años VIH positivas.

En Castilla y León se ha implantado un programa piloto de vacunación frente al herpes zóster, que abarca a pacientes de 60 a 64 años de edad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en tratamiento con corticosteroides inhalados (¿y por qué no a los diabéticos, por ejemplo, que también son un grupo de riesgo?).

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en su reunión del 29 de julio de 2015, decidió incorporar la vacunación de la varicela en el calendario vacunal infantil, a partir de 2016, con una pauta de dos do-

sis, la primera a los 12-15 meses y la segunda a los 3-4 años de edad. La vacunación de rescate de los adolescentes a los 12 años y la de las personas de cualquier edad en quienes concurren circunstancias de riesgo para presentar formas graves de varicela son, también, actuaciones prioritarias.

### Calendario de la Asociación Española de Pediatría

En cuanto al calendario de 2015 de la AEP, hay una novedad importante que es la inclusión de la vacuna meningocócica, Bexsero®, como vacuna recomendada que puede administrarse desde los 2 meses de edad en régimen de 3 + 1.

### Calendario del adulto de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene

Por último está el calendario de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) de 2014, que es el calendario del adolescente y del adulto (18). En esta última edición, y como calendario de máximos, se recomiendan además las siguientes vacunas: dosis de recuerdo cada 10 años de vacuna dTpa, vacuna antineumocócica 13-valente a partir de los 65 años seguida de la vacuna 23-valente, vacuna frente al herpes zóster a partir de los 65 años y vacuna frente al VPH en mujeres hasta los 49 años.

## MODIFICACIONES EN LAS FICHAS TÉCNICAS E INCIDENCIAS CON ALGUNAS VACUNAS

En primer lugar, en el *summary* de opinión para Prevenar® 13 se incluye en el adulto no sólo la prevención de la enfermedad neumocócica invasora sino también la neumonía, refiriéndose, como es lógico, a la neumonía no bacteriémica (19), y figura en la ficha técnica de la AEMPS.

Hay una variación en la vacuna hexavalente Hexyon®, de Sanofi Pasteur MSD (20). Ya se ha reflejado en la ficha técnica la posibilidad de una primovacunación con dos dosis a los 3 y 5 meses de edad, en vez de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses, igual que con la otra vacuna hexavalente, Infanrix® Hexa, con un ahorro de una dosis. En el caso de Infanrix® Hexa se acaba de presentar a la Agencia Europea de Medicamentos la modificación de la pauta de administración para que se haga a los 2, 4 y 12 meses (en

vez de hacer 2, 4, 6 y 15-18 sería 2, 4 y 12, como se hace en muchos países. Así, con esta pauta podría cumplirse la vacunación de la poliomielitis correctamente, que en España no se está haciendo bien. La vacunación de la polio, como se hace, por ejemplo, en los Estados Unidos, contempla siempre la administración de una dosis después del segundo año de vida; sólo en Eslovenia y España no se administra ninguna dosis de la vacuna de la polio después de los 2 años de edad (21). Si se cambia la pauta y se hace 2, 4 y 12, nos veremos obligados, a los 4 o 6 años de edad, a vacunar con una vacuna dTpa-VPI, que en este caso será Boostrix-IPV®, ya autorizada aunque todavía no está comercializada en España.

Respecto a la vacuna meningocócica del serogrupo B, ha habido también una recomendación de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones que señala como grupo de riesgo a aquellas personas que hayan tenido un episodio de enfermedad meningocócica invasora, frente a la recomendación anterior que consideraba haber tenido más de un episodio (22).

Otros dos documentos importantes, publicados en el *Weekly Epidemiological Report*, hacen referencia a la vacunación frente al meningococo A en África (23), donde están finalizando las campañas de vacunación en masa porque ahora esta vacuna se incluirá en el calendario de vacunación sistemática, y a la vacunación frente al VPH (24), que aunque en determinadas franjas de edad el esquema de dos dosis es correcto, en pacientes inmunodeficientes o infectados por el VIH, con independencia de la edad, se hará siempre con tres dosis.

### **Desabastecimiento de vacunas combinadas que incluyen la de la tos ferina como componente**

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha advertido a los profesionales sanitarios de que existe un problema mundial de suministro de las vacunas que contienen antígenos frente a la tos ferina, que pertenecen a las dos compañías que las comercializan en España, GSK y Sanofi Pasteur MSD (25). Este problema afecta, fundamentalmente a medio plazo, a las dos vacunas pentavalentes y a las dos trivalentes dTpa, utilizadas en el calendario de vacunación infantil acordado por el Sistema Nacional de Salud, puesto que la producción se va a derivar sobre todo hacia las vacunas hexavalentes.

Como consecuencia de esta situación, la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones propone una adaptación temporal del calendario de vacunación infantil, que se resume en lo siguiente (25):

- Utilizar una vacuna hexavalente a los 2, 4 y 6 meses, aunque se haya aplicado una dosis de vacuna monocomponente frente a la hepatitis B al nacimiento.
- Las vacunas pentavalentes se reservarán únicamente para la dosis de los 18 meses de edad, pero en caso necesario se sustituirán también por una hexavalente.
- Posponer la vacuna dTpa de los 6 años hasta que haya disponibilidad suficiente, recuperando posteriormente a los niños no vacunados. Las comunidades autónomas que tengan implantada la vacunación de las embarazadas entre las semanas 28 y 36 de gestación priorizarán esta vacunación frente a la de los niños de 6 años de edad.

En las dos comunidades autónomas (Asturias y Madrid) y la Ciudad Autónoma de Melilla que vacunan con dTpa a los 13-14 años, se aplazará su uso, y hasta el restablecimiento del suministro será sustituida por la vacuna dT.

Ante esta situación creemos que es el momento oportuno para considerar un cambio en el calendario de vacunación infantil con una pauta de vacuna hexavalente de 2 + 1 (2, 4 y 12 meses), como ya se hace en varios países de Europa, lo que supondría además un ahorro de una dosis (la de los 18 meses). Esto obligaría a aplicar una cuarta dosis de vacuna inactivada de poliomielitis (dTpa-VPI) a los 6 años de edad, como ya hacen la mayoría de los países del mundo. Únicamente Eslovenia y España no administran ninguna dosis después de los 2 años de edad (21).

En segundo lugar, si la situación de desabastecimiento se prolonga más de 1 o 2 años creemos que debería sustituirse la dosis de los 6 años por una de vacuna dT para seguir cumpliendo el calendario pediátrico frente a la difteria y el tétanos. Y habría que insistir en la necesidad de revacunar al adulto con dT cada 10 años por la disminución de la inmunidad antidiftérica con el tiempo: el último caso de difteria en España, de mayo de 2015, nos debe hacer reflexionar.

En relación a esta última consideración, Salleras et al. (18) nos lo recordaban y clarificaban hace muy poco tiempo. La revacunación decenal de los adultos con la vacuna Tdpa (o con la dT) en España está totalmente justificada porque la inmunidad frente al bacilo diftérico disminuye más rápidamente que la antitetánica en ausencia de revacunación. Los bajos niveles de protección inmunitaria mostrados por las encuestas seroepidemiológicas hacen recomendable esta estrategia. La mejor prueba de ello es

que en los países, como los Estados Unidos, donde desde hace más de 40 años se revacuna con la vacuna dT, la prevalencia de anticuerpos antidiftéricos es mucho más baja que la de antitetánicos en un mismo grupo de edad. Muchos expertos opinan que la alta incidencia de casos de difteria ocurridos en la población adulta rusa en la epidemia de los años 1990 se debió en gran parte a la caída de la inmunidad por la falta de revacunaciones periódicas. La mayoría de la población adulta había recibido la inmunización primaria durante la edad infantil, y aunque los anticuerpos habían desaparecido, una sola dosis *booster* devolvió la inmunidad antidiftérica a valores protectores. De hecho, la administración de una sola dosis *booster* a todos los grupos de edad condujo al control rápido de la situación. La experiencia adquirida con esta epidemia indica la necesidad de la administración de dosis *booster* cada 10 años durante toda la vida adulta para mantener la inmunidad y evitar la introducción y la difusión de bacilos diftéricos toxigénicos en la población. Los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos recomiendan encarecidamente esta estrategia.

## EPÍLOGO

Aunque los hombres llegan a olvidarse de las enfermedades, las enfermedades nunca se olvidan de nosotros, y reemergerán, como ya ha sucedido, a la menor oportunidad cuando hay personas susceptibles. Como recuerda la Academia Americana de Pediatría, si nos olvidamos de la historia estamos condenados a que se repita.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz JL, Mahmoud A. A half-century of prevention – The Advisory Committee on Immunization Practices. *N Engl J Med.* 2014;371:1953-6.
2. Smith JC, Hinman AR, Pickering LK. History and evolution of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 1964-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:955-8.
3. De Arístegui J. Problemática actual de las vacunaciones infantiles. *An Esp Pediatr.* 1997;46:215-20.
4. Pachón del Amo I. Historia del programa de vacunación en España. En: Amela C, editor. *Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación.* Madrid: EMISA; 2004. p. 9-16.
5. Sociedad Catalana de Pediatría. Plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona. *Bol Soc Cat Pediatr.* 1974;35:97-161.

6. Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, Meaney-Delman D, Guarnizo JT, Beigi RH, et al. Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. Recommendations and reports. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:1-26.
7. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502\\_influenzaactivitytable.pdf](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_influenzaactivitytable.pdf)
8. European Medicines Agency, 26 March 2015 EMA/CHMP/76588/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Gardasil 9 human papillomavirus 9-valent vaccine. Summary of opinion. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human\\_medicines\\_regulatory.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp)
9. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300-4.
10. Morris SK, Awasthi S, Khera A, Bassani DG, Kang G, Parashar UD, et al. Rotavirus mortality in India: estimates based on a nationally representative survey of diarrhoeal deaths. *Bull World Health Organ.* 2012;90:720-7.
11. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, John J, Kalpana A, Taneja S, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383:2136-43.
12. Anh DD, Trang NV, Thiem VD, Anh NTH, Mao ND, Wang Y, et al. A dose-escalation safety and immunogenicity study of a new live attenuated human rotavirus vaccine (Rotavin-M1) in Vietnamese children. *Vaccine.* 2012;30S1:A114-21.
13. Atchison C, Collins S, Brown D, Ramsay ME, Ladhani S. Reduction in rotavirus disease due to the infant immunisation programme in England; evidence from national surveillance. *J Infect.* 2015;71:128-31.
14. Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD. Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination – United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:337-42.
15. Grupo de Trabajo Tos Ferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda al programa de vacunación frente a tos ferina en España: vacunación en el embarazo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
16. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
17. Grupo de trabajo de vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
18. Salleras L, Bayas JM, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, Domínguez V, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adolescente y adulto recomendado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (actualización del año 2014). *Vacunas.* 2014;15(Supl 1):284-302.

19. European Medicines Agency, 22 January 2015. EMA/CHMP/39942/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Prevenar 13 pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine. Summary of opinion. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human\\_medicines\\_regulatory.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp)
20. Hexyon. Ficha técnica 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
21. Rennels MB. Need for polio boosters after age two years. *Vaccine*. 2009;27:179-80.
22. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda. Modificación en "Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B". Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
23. WHO. Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, February 2015. *WER Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90:57-62.
24. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *WER Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89:564-91.
25. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Comunicación para profesionales sanitarios. Adaptación temporal del calendario común de vacunación del Sistema Nacional de Salud. Problema de suministro de vacunas con componente frente a tos ferina. 11 de mayo de 2015. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adaptacion\\_temporal\\_Calendario\\_Vacunacion.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adaptacion_temporal_Calendario_Vacunacion.pdf)

---

**El *Top 10* de los artículos  
sobre vacunas de 2014**

---





## El *Top 10* de los artículos sobre vacunas de 2014.

### Poliomielitis, sarampión, rechazo a la vacunación, vacuna BCG, meningococo y rotavirus

#### POLIOMELITIS

**Erradicating polio: how the world's pediatricians can help stop this crippling illness forever.** Orenstein W. *Pediatrics*. 2015;35:196-202.

Según el cronograma planeado por la Organización Mundial de la Salud, en el año 2015 debería detenerse la circulación del virus salvaje de la poliomiélitis para centrarse en la respuesta a los brotes en los años siguientes (Fig. 1). La erradicación de la poliomiélitis podrá ser uno de los grandes logros de la humanidad, por lo que el mundo de la pediatría no puede permanecer ajeno a este hito. Durante el año 2014 se detectaron 359 casos en el mundo, 19 de ellos en países no endémicos. Hasta abril de 2015 sólo se habían detectado 22 casos en el mundo, todos en los países endémicos (Pakistán, Afganistán y Nigeria) (Fig. 2). En Nigeria han realizado grandes progresos y se han contabilizado 9 meses sin ningún caso. Afganistán sólo ha tenido un caso hasta la fecha. Los mayores problemas se están

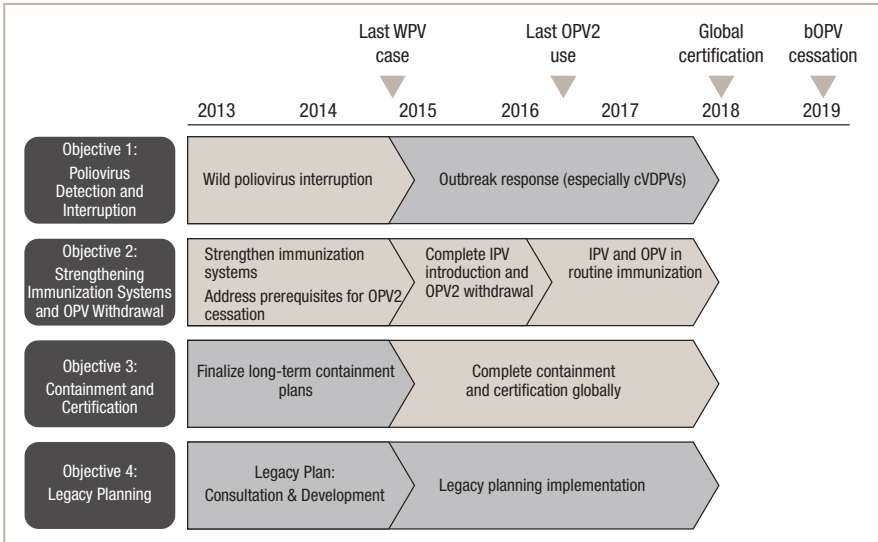


Figura 1. Plan de la OMS para la erradicación y endgame.

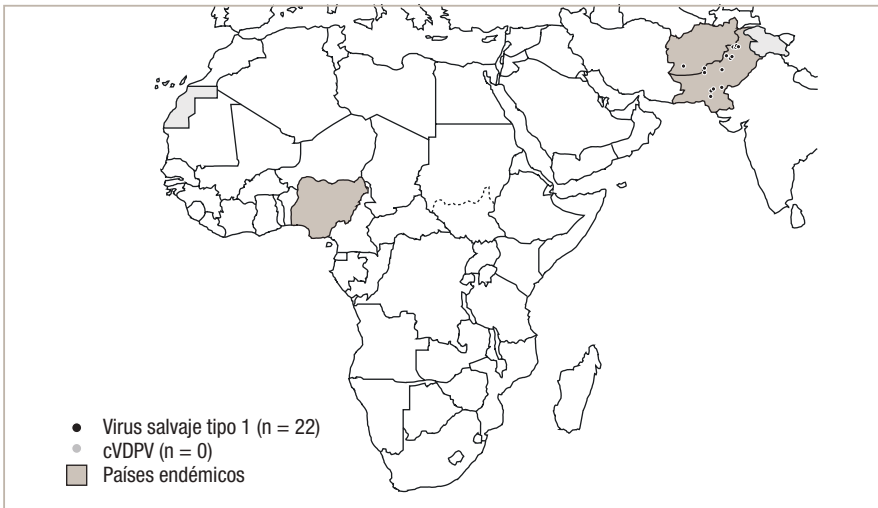


Figura 2. Situación mundial de la poliomiелitis (abril de 2015).

encontrando en Pakistán, con 21 casos, donde la situación de conflicto en la frontera origina dificultades para el control. Durante los próximos años debería suprimirse de la vacuna oral trivalente el tipo 2 del virus, pues su circulación está eliminada en la actualidad. Por otra parte, una vez erradicada la circulación de los tipos 1 y 3 debería pasarse a la inmunización con

vacuna inactivada con el objetivo de evitar los casos de poliomielitis derivados de la cepa vacunal y lograr la erradicación de la polio para el año 2019.

## SARAMPIÓN

**Measles by the numbers: a race to eradication. Butler D. *Nature*. 2015;518:148-9.**

En diciembre de 2014, en el Estado de California se originó un brote de sarampión que hasta abril de 2015 se había extendido a 19 Estados de un país que hace años que había eliminado la circulación del virus. El caso índice fue un niño que visitaba el parque Disney y que contagió a un gran número de personas, la mayoría niños no vacunados. Este brote llevó al presidente Obama a llamar la atención sobre la necesidad de mejorar la vacunación infantil, llegando incluso a proponer la obligatoriedad en algunos casos. Estas propuestas han originado algunos enfrentamientos entre políticos y ha puesto a los movimientos antivacunas en el punto de mira.

En los últimos años se ha progresado mucho en la eliminación del sarampión gracias al incremento de las coberturas vacunales hasta el 84% actual. El objetivo en 2015 es llegar al 90% de cobertura vacunal en los niños de 1 año de edad en todo el mundo. Ya hay 80 países que han superado la cobertura vacunal del 95%, objetivo mundial para el año 2020. Los casos han disminuido un 67% y la mortalidad un 75%. Sin embargo, hay países de África y Asia donde en el último año se ha detectado un gran número de casos. Hay que tener en cuenta que el 60% de los 21,5 millones de niños no vacunados en el mundo son de sólo 6 países. Por otra parte, la tasa de mortalidad por sarampión es muy alta en estos países, mientras que en la mayoría de los desarrollados no supera el 6%.

## RECHAZO A LA VACUNACIÓN

**Lieu TA, Ray T, Klein NP, Chung C, Kulidorf M. *Geographic cluster in underimmunization and vaccine refusal. Pediatrics*. 2015; 135:280-9.**

Como ya se ha reflejado en el artículo anterior, el brote de sarampión en los Estados Unidos ha puesto de manifiesto que existen grupos de población no vacunados, factor determinante en la extensión de las enfermedades inmunoprevenibles. Los sistemas de información geográfica pueden aportar

datos importantes para la localización de estos agrupamientos de personas con rechazo a la vacunación. En este trabajo se analizan las ubicaciones de estos grupos y se encuentran los siguientes resultados:

- En los agrupamientos hay un 18% a un 23% de no vacunados, en comparación con un 11% en otras zonas.
- El rechazo a la vacunación es del 5,5% al 13,5% en los agrupamientos, frente al 2,6% fuera de ellos.
- Las bajas coberturas y el rechazo de las vacunas se agrupan geográficamente.
- El análisis geográfico es una herramienta útil para identificar localizaciones donde son necesarias intervenciones concretas.

Por tanto, la detección de estos agrupamientos puede permitir el desarrollo de medidas de salud pública de información adecuada a la población, de manera que estas familias finalmente acepten la vacunación.

## VACUNA BCG

**Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis.** Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. *BMJ*. 2014;349:g4643.

La eficacia de la vacuna BCG es un tema habitual de controversia. La presencia de infecciones asintomáticas, junto a la posibilidad de un periodo largo de latencia y las dificultades diagnósticas, hacen difícil la medición real del impacto de la vacunación sobre la enfermedad tuberculosa. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento han utilizado la intradermoreacción de Mantoux como herramienta diagnóstica, con las limitaciones ya conocidas de esta técnica. En este estudio se realiza un metaanálisis de 14 estudios que utilizaron técnicas de liberación de interferón gamma (IGRA) para el diagnóstico. La eficacia global encontrada fue del 19%. No obstante, la eficacia frente a la infección tuberculosa fue del 27%, aunque la eficacia frente al desarrollo de enfermedad tuberculosa fue del 71%, cifras más altas que las descritas en estudios anteriores.

Este estudio llama la atención porque describe una mayor eficacia vacunal y sirve como reflexión para el estudio de las recomendaciones de la vacunación BCG en viajeros (Tabla 1). En general no hay consenso respecto

**Tabla 1. Recomendaciones de la vacuna BCG para viajeros.**

- OMS: niños que viajan desde un país de baja incidencia a otro de alta incidencia.
- CAV-AEP: niños viajeros a áreas de alta endemia.
- Reino Unido (NaTHNAC): <16 años PPD negativa, viajeros a áreas con una incidencia >40/100.000 habitantes durante >3 meses, y trabajadores en riesgo <35 años.
- CDC: no la recomienda.
- Canadá (CATMAT): no acceso a Mantoux o profilaxis, alta probabilidad de exposición a tuberculosis multirresistente.

al establecimiento de estas recomendaciones, que van desde su no utilización (como señalan los Centers for Disease Control and Prevention) hasta la recomendación en todos los menores de 16 años que viajen a áreas de alta incidencia por un periodo mayor de 3 meses (como es el caso del Reino Unido).

## MENINGOCOCO

**Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. Jeppesen CA, Snape MD, Robinson H, Gossger N, John TM, Voysey M, et al. J Infect. 2015;71:43-52.**

El conocimiento de los datos sobre portadores de meningococo en la faringe resulta muy importante ante el reciente desarrollo de vacunas frente al meningococo del serogrupo B. Los datos de frecuencia de portadores en adolescentes y adultos son particularmente importantes a la hora de establecer estrategias de vacunación. En este estudio se describe la prevalencia de portadores faríngeos en una población de más de 1000 escolares y estudiantes universitarios de edades comprendidas entre los 10 y los 24 años. En todos ellos se obtuvieron muestras faríngeas en periodos de 6-12 meses y se utilizaron diferentes técnicas para intentar detectar el estado de portador faríngeo. Los resultados mostraron que la frecuencia de portadores de meningococo B e Y fue del 6,5% y el 5,5%, respectivamente, y que este porcentaje aumentaba a lo largo de la adolescencia con una tasa de adquisición de 2,8 casos por 1000 personas/año. Por tanto, los autores concluyen que si una estrategia vacunal quiere influir sobre la tasa de portadores faríngeos previamente a su adquisición, la vacunación debería hacerse en la adolescencia temprana con el fin de evitar la adquisición del estado de portador. Este estudio muestra datos que resultan de gran influencia a la hora de establecer estrategias de vacunación en la población.

**Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial.** Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, et al. *Lancet*. 2014;384:2123-31.

Este interesante ensayo clínico de fase III tiene como objetivo estudiar la influencia de la vacunación frente al meningococo B o frente a los meningococos A, C, Y y W sobre el estado de portador nasofaríngeo. Para ello se incluyen 2968 sujetos que se aleatorizan en tres grupos para recibir vacuna frente al meningococo B (Bexsero<sup>®</sup>), vacuna tetravalente conjugada (Menveo<sup>®</sup>) o vacuna frente a la encefalitis japonesa. La eficacia encontrada frente al estado de portador fue del 15% para el meningococo B y del 18% para cualquier tipo de meningococo en el caso de Bexsero<sup>®</sup>. Para la vacuna tetravalente se encontró una eficacia frente a los serogrupos C, W y Y del 36%. No se hallaron portadores de meningococo A. Estos datos de impacto sobre el estado de portador nasofaríngeo pueden parecer bajos a primera vista, pero se trata del primer ensayo clínico que estudia el efecto de las vacunas anti-meningocócicas sobre los portadores nasofaríngeos y que encuentra que las vacunas frente al meningococo B y frente a los serotipos A, C, Y y W tienen efecto sobre los portadores de *Neisseria meningitidis* en la nasofaringe. Esto puede tener un impacto importante sobre el efecto rebaño de dichas vacunas, que puede ser un factor determinante en los estudios de coste-efectividad.

**A large portion of meningococcal antigen typing system-negative meningococcal strains from Spain is killed by sera from adolescents and infants immunized with 4CMenB.** Abad R, Biolchi A, Moschioni M, Giuliani MM, Pizza M, Vázquez JA. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22:357-60.

Recientemente ha sido aprobada en Europa una nueva vacuna frente al meningococo B que incluye cuatro componentes (PorA, fHbp, NHBA y NadA), para su uso a partir de los 2 meses de edad. Los ensayos clínicos de eficacia realizados se han basado en los títulos de anticuerpos bactericidas en suero, debido a la baja incidencia de la enfermedad meningocócica que dificulta la posibilidad de realización de estudios basados en la presencia de enfermedad invasora. Sin embargo, este ensayo no puede ser utilizado a gran escala, por lo que se desarrolló el llamado MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*), que combina la genotipificación PorA convencional

con enzimoimmunoanálisis (ELISA) y permite cuantificar la expresión y la reactividad cruzada de algunas variantes. Los primeros datos basados en MATS mostraron que la vacuna podría tener un 78% de eficacia en Europa cuando se enfrentaron las cepas circulantes en este ensayo. En el caso de España, la cobertura vacunal se estimó en un 69%. Sin embargo, algunos datos recientes indican que esta técnica podría ser demasiado conservadora a la hora de estimar la cobertura de las cepas de meningococo. En este estudio se utilizó suero obtenido de adolescentes y lactantes vacunados con la vacuna tetravalente y que habían resultado negativos o con bajos títulos con la técnica de MATS. En estos sueros se realizó el test de anticuerpos bactericidas (hSBA) y se halló que las cepas reaccionaron en todos los sueros procedentes de adolescentes y en cinco de diez sueros procedentes de lactantes. Como conclusión, parece que la técnica MATS infraestima la cobertura de cepas de meningococo, que en realidad puede ser mayor.

## ROTAVIRUS

**European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014.** Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:635-43.

En este artículo se publica la actualización de las recomendaciones sobre la vacunación frente al rotavirus en Europa, que ya se habían realizado en 2008 tras la comercialización de las dos vacunas orales en 2006. Desde entonces, varios países europeos han adoptado la vacunación universal dentro de sus calendarios nacionales. Los ensayos clínicos de ambas vacu-

**Tabla 2. Recomendaciones de la European Society for Paediatric Infectious Diseases.**

- La vacuna frente al rotavirus debe ser ofrecida a todos los lactantes de Europa.
- Puede administrarse de manera concomitante.
- No administrar la primera dosis junto con la vacuna de la polio oral.
- Administrar la primera dosis a las 6-12 semanas de edad, preferiblemente a las 6-8 semanas, y completar la pauta antes de las 24 semanas, preferiblemente antes.
- Recomendada en prematuros según la edad cronológica, incluso hospitalizados.
- Los pacientes expuestos al VIH deben ser vacunados.
- No recomendada en caso de inmunodeficiencia grave.
- Monitorización de los efectos secundarios.



nas no encontraron relación con la invaginación intestinal. Sin embargo, algunos estudios poscomercialización realizados en países como Australia o México han establecido que el riesgo de invaginación intestinal después de la primera dosis podría estar entre 1:50.000 y 1:80.000, a pesar de lo cual los beneficios de la vacunación exceden los posibles riesgos. Algunos datos procedentes de Alemania muestran evidencias de que el riesgo de invaginación puede reducirse con la administración temprana de la primera dosis de la vacuna. Así, la recomendación anterior de administrar la primera dosis entre las semanas 6 y 12 de vida pasa a ser entre las semanas 6 y 8 de vida. Por otra parte, se recomienda que se realice la vacunación de los lactantes prematuros, así como de los lactantes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana o expuestos a él. Sin embargo, los lactantes con inmunodeficiencia combinada grave no deberían recibir la vacuna. El resumen de las recomendaciones se muestra en la Tabla 2.

## El *Top 10* de los artículos sobre vacunas de 2014.

### Reacciones alérgicas vacunales, varicela, neumococo y gripe

#### REACCIONES ALÉRGICAS

Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. Echeverría-Zudaire LA, Ortigosa-Del Castillo L, Alonso-Lebrero E, Álvarez-García FJ, Cortés-Álvarez N, García-Sánchez N, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:304-25.

#### Datos epidemiológicos. Incidencia de reacciones alérgicas tras la vacunación

Las reacciones alérgicas a las vacunas son raras, la mayor parte de los casos declarados lo son como sospechosos y, tras su estudio, se comprueba que no hay relación con la inmunización. Se han comunicado reacciones alérgicas a las vacunas, como auténticas reacciones de hipersensibilidad, en rangos que varían desde 1 por 50.000 dosis para la vacuna DTP hasta 0,5-1 por millón de dosis para otras vacunas (1). En trabajos que incluyen más de 7,5 millones de dosis, como el Vaccine Safety Datalink de los Estados Unidos, se comunican reacciones alérgicas de 0,65-1,55 casos por millón de dosis. El Brighton Anaphylaxis Working Group estima que la cifra de verdaderas reacciones anafilácticas graves a las vacunas es de 0,5-1/100.000 dosis (2). Se han comunicado cifras de fallecimientos por

anafilaxia secundaria a vacunación en torno a 1/50 millones de dosis. En nuestro país, la incidencia es del 0,59% al 1,27% de reacciones, supuestamente asociadas a las vacunas, en las primeras visitas de una unidad de alergología pediátrica.

### **Vacunación del niño que ha presentado una probable reacción alérgica tras una inmunización. Pauta de actuación**

Mediante la anamnesis se determinará si el tipo de reacción de hipersensibilidad que presentó el niño ha sido inmediata o tardía:

- Si se sospecha una reacción inmediata mediada por IgE, se debe practicar el estudio alergológico, sobre todo si son necesarias nuevas dosis de la vacuna y para evitar el riesgo de reactividad cruzada con componentes de otras vacunas o alimentos.
- En caso de que se sospeche una reacción no inmediata, la vacuna podrá ser administrada de manera convencional en la mayoría de los casos.

### ***Anamnesis***

Historia detallada de la reacción adversa: edad del paciente, fecha de la reacción, preparado comercial de la vacuna administrada, número de lote, tiempo de latencia entre la administración y el inicio de la reacción, manifestaciones clínicas, atención médica urgente, medicación sintomática administrada y duración de la reacción. Valorar la composición de la vacuna administrada, la exposición simultánea a otros posibles alérgenos (medicamentos, alimentos, látex, etc.), la tolerancia a otras vacunas administradas previamente o después con los mismos componentes, la tolerabilidad a los componentes, y alergias a alimentos (leche, huevo, carne de pollo, bovina o de cerdo, gelatina) y medicamentos (tiomersal, contacto con antisépticos mercuriales, antibióticos presentes en la vacuna, hidróxido de aluminio, o nódulos cutáneos persistentes con la administración de inmunoterapia subcutánea con extractos absorbidos en hidróxido de aluminio).

### ***Estudio alergológico***

Pruebas alérgicas cutáneas y determinación de la IgE sérica específica por técnica inmuno-CAP (RAST) considerando valores superiores a 0,35 KU/l.

## **Estudio alergológico y revacunación en la hipersensibilidad inmediata y retardada**

- Estudio alergológico en pacientes con clínica de hipersensibilidad inmediata: pruebas cutáneas con la vacuna completa, estudio de sensibilización a los componentes contenidos en la vacuna.
- Estudio alergológico en pacientes con clínica de hipersensibilidad retardada: estudio de sensibilización a los componentes contenidos en la vacuna.

## **Revacunación en pacientes con sospecha de reacción alérgica tardía**

En pacientes con reacción adversa retardada tras la administración de la vacuna, la revacunación debe valorarse considerando la necesidad de la vacuna y la naturaleza y la gravedad de la reacción adversa previa. Si se decide su administración, el niño debe permanecer en observación durante al menos 30 minutos ante la posibilidad (poco probable) de una reacción inmediata. Si se administraron simultáneamente varias vacunas, la revacunación debe realizarse por separado en diferentes días, empezando por la que se sospeche de menor riesgo. Las pruebas cutáneas no se han demostrado útiles para predecir la aparición de una reacción tardía en posteriores administraciones de la vacuna.

## **Vacunación del niño con sospecha o diagnóstico de alergia a algunos componentes de las vacunas. Pauta de actuación**

Al plantear la vacunación de un niño puede darse la situación de que sea alérgico a alguna de las proteínas residuales de su proceso de elaboración o a los estabilizantes, conservantes, antibióticos o cualquier otro producto que se utilice en su preparación. En los niños atópicos no existe evidencia científica de que tengan mayor riesgo de reacciones alérgicas después de la vacunación, y deben recibir todas las vacunas recomendadas (3).

### ***Niño alérgico a las proteínas del huevo***

La alergia al huevo es la primera causa de alergia alimentaria en el niño, con una prevalencia estimada del 2,5% en los primeros 2 años de vida (4), ocurriendo la mayoría de las sensibilizaciones antes de los 5 años de edad.

### VACUNA TRIPLE VÍRICA

La vacuna triple vírica está desarrollada en fibroblastos de embriones de pollo, mientras que la vacuna antigripal y la de la fiebre amarilla necesitan ser cultivadas en huevos embrionados de gallina, por lo que pueden contener mayores cantidades de proteínas de huevo. Otras vacunas que contienen proteínas de huevo son la vacuna antihepatitis A Epaxal® (en este caso la solución es utilizar otra de las vacunas antihepatitis A que no contienen proteínas de huevo) y la vacuna frente a la encefalitis centroeuropea (de escasa utilización, en caso de ser imprescindible su administración debería valorarse por un alergólogo pediátrico). Respecto a las vacunas antirrábicas, hay comercializada en España una de células diploides humanas que es la que debe utilizarse.

La vacuna triple vírica está cultivada en fibroblastos derivados de embriones de pollo, por lo que casi no contiene proteínas de huevo que puedan desencadenar una reacción alérgica. Por ello, a todos los niños con alergia al huevo, incluso con clínica de anafilaxia, se les debe administrar esta vacuna en su centro de vacunación habitual (5). Aquellos niños que hayan tenido una reacción con una dosis previa de vacuna triple vírica deberán ser evaluados por un alergólogo pediátrico. Estas reacciones se producen por alergia a algunos otros componentes de la vacuna, como la gelatina o la neomicina. El calendario vacunal en nuestro país recomienda la administración de la primera dosis de vacuna triple vírica a los 12 meses de edad. A esta edad algunos niños todavía no han introducido el huevo en su alimentación, pero ello no implica que no pueda administrarse, ya que esta vacuna no está contraindicada en niños alérgicos al huevo.

### VACUNA ANTIGRIPAL

Las recomendaciones actuales para la administración de la vacuna antigripal en niños con alergia a huevo son:

- En niños con reacciones anafilácticas graves después de la ingestión de huevo, si se considera que la vacunación antigripal es necesaria, deberá administrarse, previa valoración por un alergólogo o alergólogo pediátrico, en un medio hospitalario con los medios adecuados para el tratamiento de la anafilaxia.
- En el caso de reacciones no graves tras la ingestión de huevo o en niños que toleran el huevo cocinado podrá realizarse la vacunación antigripal con las siguientes especificaciones:

- La vacuna antigripal puede administrarse en su centro habitual de vacunación con vacunas cuyo contenido en ovoalbúmina sea inferior a 0,6-1  $\mu\text{g}$  por dosis de vacuna.
- No es necesario el fraccionamiento de la dosis de la vacuna, que puede administrarse en dosis única.
- Se aconseja un periodo de observación de 30 minutos tras su administración.
- En caso de precisar una segunda dosis al mes, si no ha presentado reacción que la contraindique, esta puede administrarse en dosis única.
- Contraindicación de la vacuna antigripal en niños con reacciones anafilácticas graves tras la administración de una dosis previa de vacuna antigripal: si se considerara que es estrictamente necesaria la vacuna, se administrará en un medio hospitalario y bajo la supervisión de un alergólogo pediátrico.

### *Niño con alergia a la leche de vaca*

La presencia de derivados lácteos en el contenido de las vacunas es un hecho excepcional. Sin embargo, en la literatura existen referencias de reacciones adversas que cursan con clínica inequívocamente alérgica, en principio inexplicadas por la composición de la vacuna, que se han relacionado a posteriori con la presencia de productos lácteos. En conjunto, y desde un punto de vista práctico, la vacunación del niño alérgico a la leche de vaca es segura.

### *Niño con alergia a antibióticos*

Entre los antibióticos que se añaden a las vacunas para evitar la contaminación bacteriana durante el proceso de fabricación, la neomicina es el más ampliamente utilizado. Con el resto de los antibióticos se han referido reacciones alérgicas, incluso graves, empleados tanto por vía tópica como sistémica, pero no se han notificado reacciones tras la vacunación, por lo que no está contraindicada (6).

### *Niño con alergia a la gelatina*

La gelatina es una proteína animal derivada del tejido conectivo del ganado bovino y porcino. Se utiliza en cantidades que oscilan de microgramos a miligramos como estabilizante en vacunas de virus atenuados, como la

triple vírica o la vacuna de la varicela, para protegerlas de condiciones desfavorables. Las gelatinas bovina y porcina presentan una gran reactividad cruzada. Se encuentra en diversos alimentos, como postres y golosinas, y en productos cosméticos y farmacéuticos. La alergia a la gelatina de la dieta de origen animal es muy infrecuente, pero se han descrito casos de alergia alimentaria a la gelatina desarrollada posteriormente en una reacción vacunal. Puede desencadenar reacciones generalizadas inmediatas tras la administración de vacunas que contengan gelatina, pero también reacciones sistémicas no inmediatas de tipo cutáneo. En un niño con alergia inmediata a la gelatina con prueba cutánea o determinación de IgE específica positiva (disponible comercialmente) debe realizarse, antes de la vacunación, una prueba de *prick* con la vacuna. Si el resultado es positivo se administrará la vacuna de manera fraccionada, y si es negativo puede administrarse en la forma habitual. Siempre que se disponga de ellas, en estos casos deberán emplearse vacunas sin gelatina (7).

### *Niño con alergia al látex*

Los niños con alergia confirmada al látex deben ser vacunados con precaución en un ambiente libre de látex, evitando guantes, jeringuillas y otros materiales sanitarios que lo contengan. Si es posible se utilizarán vacunas sin tapones de látex, y si no están disponibles hay que tener la precaución de no atravesar con la aguja el tapón para obtener la vacuna. Desde la difusión de esta patología, la mayoría de los productos empleados son sintéticos (goma de butilo, goma de clorobutilo, goma de estireno, halobutilo), pero algún producto tiene un cierre elastomérico tipo I con un 10% de látex de caucho natural. Si la clínica que refiere el niño es únicamente alergia de contacto con el látex, puede vacunarse de la forma habitual. Si la reacción ha sido anafiláctica, debe garantizarse la administración de la vacuna en un medio exento de látex en el centro de salud o en el hospital.

## VARICELA

**Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster.** Gil-Prieto R, Walter S, González-Escalada A, García-García L, Marín-García P, Gil-de-Miguel A. *Vaccine*. 2014; 32:277-83.

Varilrix® y Varivax® están comercializadas en España desde 2003 para la inmunización de lactantes sanos a partir de los 12 meses de edad. Nunca

han sido reembolsables y no están en calendario vacunal, pero son recomendadas por la Asociación Española de Pediatría y utilizadas por los pediatras españoles.

En el año 2006, cuatro regiones, que suponen el 15% de la población infantil en España, incluyeron la vacuna de la varicela en sus calendarios vacunales financiados por la sanidad pública: Madrid (13,6% de la población nacional), Navarra (1,3%) y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla. El resto, a los que son susceptibles entre 10 y 14 años de edad, con una dosis en Andalucía, Islas Baleares, Cantabria y Extremadura (24% de la población), o con dos dosis en Aragón, Asturias, Islas Canarias, Castilla-León, Castilla-La Mancha, Cataluña, Galicia, La Rioja, Murcia, Valencia y País Vasco (61% de la población). En estas regiones, un número muy considerable de niños se vacunan entre los 12 y los 18 meses de vida en la asistencia privada. La tasa de cobertura en estas regiones está alrededor del 32% (oscilando entre el 12% y el 64%). En 2014 ha habido una recomendación para vacunar entre los 10 y los 14 años de edad con dos dosis.

## Métodos

El conjunto mínimo básico de datos (CMBD) incluye el 98% de los datos hospitalarios de España (8). Se construyeron y estudiaron modelos diferenciados para los diversos esquemas de vacunación.

## Resultados

Se registraron 11.125 altas hospitalarias relacionadas con la varicela, lo cual supone una incidencia de hospitalización de 4,14 por 100.000, que disminuyó desde 4,53 por 100.000 en 2005 hasta 2,95 por 100.000 en 2010. Cuando nos restringimos al principal diagnóstico, varicela, la hospitalización disminuye desde 3,06/100.000 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2,90-3,23) en 2005 hasta 1,92/100.000 (IC95%: 1,79-2,04) en 2010. La edad media de los pacientes fue de 4 años (rango intercuartílico [IQR]: 1-32). Más del 50% de las hospitalizaciones son de niños menores de 5 años, y en este grupo la hospitalización disminuyó de 46,77/100.000 (IC95%: 43,81-49,73) a 26,55/100.000 (IC95%: 24,50-28,60) en el periodo de estudio (Fig. 1).

En el caso del herpes zóster, hubo 27.736 hospitalizaciones, con una incidencia anual de 10,33/100.000. El código de alta del herpes zóster se encontró, entre otros diagnósticos, en el 23% de las hospitalizaciones. Si lo



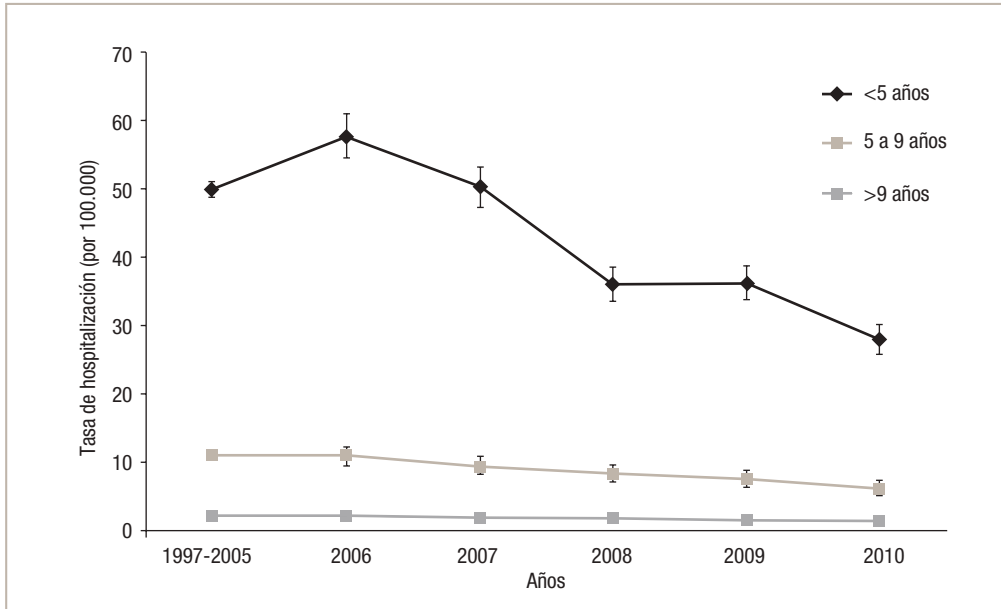


Figura 1. Tasa de hospitalización por varicela según la edad en España (2005–2010).

estudiamos sólo como diagnóstico principal, la tasa de hospitalización fue de 2,38/100.000 (IC95%: 2,24–2,53) en 2005 y de 2,35/100.000 (IC95%: 2,21–2,49) en 2010 ( $p = 0,990$ ). La edad media fue de 67 años (IQR: 49–78), y más de la mitad de las hospitalizaciones fueron en mayores de 75 años (17% frente 85%). La incidencia de hospitalizaciones se incrementó en los de edad más avanzada, con significación en los mayores de 84 años, de 53,73/100.000 (IC95%: 51,94–55,52) en el periodo 1997–2005 a 97,68/100.000 (IC95%: 91,62–103,73) en 2010.

Desde el año 2006 se produjo una disminución en las hospitalizaciones, del 37%/100.000 (IC95%: 4,87–5,35) a 3,22/100.000 (IC95%: 3,04–3,40), en las regiones donde se vacunaba a los adolescentes susceptibles. En aquellas con la vacuna incluida en el calendario entre el primero y el segundo año de vida la reducción fue del 78%/100.000 (IC95%: 6,14–7,40). La incidencia de hospitalizaciones por herpes zóster aumentó en ambos tipos de regiones.

### Discusión

En definitiva, aunque se produce un ligero aumento de la incidencia de herpes zóster, no parece relacionarse con ninguna estrategia vacunal frente

a la varicela. Finalmente, lo que se ha producido en España es una gran disminución de las hospitalizaciones por virus varicela-zóster, que es especialmente importante en las regiones que tienen la vacuna frente a la varicela incluida en el calendario vacunal en el primero o el segundo año de vida.

En otros países se siguen estrategias de vacunación muy diferentes. En Australia se administra una dosis única a los 18 meses de edad y un programa complementario en adolescentes susceptibles entre 11 y 13 años (9). Incluso desde 2013 se administra en forma de tetravérica. Algunos países, como los Estados Unidos y Canadá, se han decantado por dos dosis porque una sola no les confería suficiente protección. En Navarra, con una dosis se demostró una efectividad del 93%, pero que disminuía al 63% a los 3 años. En las regiones donde se administra a los adolescentes susceptibles hay una marcada reducción de los casos más graves, pero con una importante distribución por los canales privados (12-64%; IMS Health).

Debido a las situaciones de inmunosenescencia hay, de manera generalizada, un incremento de las hospitalizaciones por herpes zóster. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, teniendo en cuenta datos epidemiológicos y de seguridad, de efectividad y de eficacia, recomienda administrar la primera dosis a los 12 meses y la segunda entre los 2 y 3 años (10).

## Conclusiones

Los casos graves de varicela han disminuido en España tras la utilización de la vacuna. Esta disminución es mayor en las regiones donde se vacuna entre los 15 y los 18 meses de edad dentro del calendario vacunal que en aquellas que lo hacen sólo en los adolescentes susceptibles.

## VACUNA ANTINEUMOCÓCICA 13-VALENTE

**13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants.** Martinón-Torres F, Czajka H, Center KJ, Wysocki J, Majda-Stanislawski E, Omeñaca F, et al. *Pediatrics*. 2015;135:876-86.

Los niños pretérmino tienen mayor riesgo de padecer una infección neumocócica invasiva, por lo que son ellos el grupo más importante a vacunar. Esta mayor susceptibilidad se debe a diversos factores, entre los que destaca el déficit de transferencia de anticuerpos desde la madre y la menor capacidad de respuesta inmunógena frente al neumococo y su va-

cuna. En definitiva, la edad gestacional y el momento de administración de la vacuna condicionan la respuesta inmunitaria. Con frecuencia, los datos a los que puede accederse varían mucho según la edad gestacional y los datos propios de los prematuros, siendo especialmente marcadas las diferencias en los menores de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento.

### Métodos

El objetivo primordial de este estudio fue comprobar la respuesta inmunógena tras 1 mes desde la primera dosis y después de la dosis de recuerdo (*booster*), y comprobar cuán segura es la administración de esta vacuna. Se trata de un estudio multicéntrico, de fase IV, con dos ramas. Entre octubre de 2010 y febrero de 2011 se incluyeron 100 niños de cinco hospitales de Polonia (50 a nacidos a término y 50 pretérmino) y de seis hospitales de España (50 nacidos a término y 50 pretérmino). Todos los niños recibieron Prevenar® 13 a los 2, 3 y 4 meses de edad (serie de lactante), y a los 12 meses de edad (*booster*). Se comprobó cuál era la situación a los 12 y a los 24 meses de edad.

### Inmunogenicidad

Se incluyeron 200 lactantes que fueron distribuidos de la siguiente manera: 25 de 32 a 37 semanas de edad, 50 de 29 a 32 semanas de edad y 25 de edad inferior a 29 semanas. La edad gestacional media era de 30,8 (26,02-36,3) semanas en los nacidos pretermino y de 39,5 semanas en los nacidos a término. Los pesos medios de estos grupos fueron de 1,5 kg y 3,3 kg, respectivamente.

Después de la dosis *booster* se comprobó una adecuada respuesta con elevación de los títulos serológicos, tanto en los pretérmino como en los nacidos a término, para todos los serotipos salvo para el 3. Los pretérmino tuvieron una media geométrica del título de anticuerpos con el ensayo de opsonofagocitosis (OPA-GMT) significativamente menor que los niños nacidos a término para los serotipos 4, 18C, 1, 5, 6A y 19A.

En el grupo de los niños pretérmino, el 85% tuvieron una concentración mayor de 0,35 mg/ml de anticuerpos específicos al mes y tras la serie primaria para todos los serotipos excepto el 3, el 5, el 6A, el 6B y el 23F. Especialmente deficientes fueron los serotipos 6A y 6B, pero sin significación

estadística. Finalmente, tras la dosis *booster* alcanzaron un nivel adecuado el 95%, salvo para el serotipo 3.

## Seguridad

La proporción de reacciones locales, dentro de los 7 días tras la vacunación, fue similar en ambos grupos. Las reacciones locales fueron leves. Así mismo, los incidentes más graves fueron similares en ambos grupos. Irritabilidad y disminución del sueño fueron los efectos adversos más frecuentes en los niños pretérmino. De forma global para ambos grupos y todas las dosis, la irritabilidad y la disminución del sueño fueron los efectos más frecuentes.

## Discusión

Existen estudios que demuestran la menor inmunogenicidad de las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* serogrupo C en los niños pretérmino (11). A ello hay que unir el mayor riesgo de estos niños frente a la infección invasiva por el neumococo. En general, la primovacunación resulta adecuada. No hay diferencia entre grupos en cuanto a la protección tras la administración de la dosis *booster*.

Las GMT aumentan adecuadamente tras la dosis *booster* en ambos grupos, aunque los títulos de anticuerpos fueron menores para seis de los 13 serotipos en el caso de los pretérmino. En conjunto, la capacidad de lisar microorganismos es similar en ambos grupos. Para el serotipo 3 se mantiene en valores inferiores al resto, pero más altos tras la dosis *booster* que después de la primovacunación (12). De todas formas, la protección frente al neumococo es adecuada (13).

## Conclusiones

Aunque la respuesta serológica es inferior en los niños pretérmino, parece que clínicamente el grado de protección frente al neumococo es efectivo. Frente al serotipo 3 los títulos de anticuerpos son más bajos, pero esto no parece suponer un problema para la actividad clínica frente al neumococo. La tolerabilidad de Prevenar® 13 fue muy buena, con mínimos efectos adversos de carácter leve (14). La conclusión es la importancia de vacunar a estos niños y en las fechas adecuadas.

## VACUNA DE LA GRIPE

**Randomized evaluation of live attenuated vs. inactivated influenza vaccines in schools (RELATIVES) pilot study: a cluster randomized trial.** Kwong JC, Pereira JA, Quach S, Pellizzari R, Dusome E, Russell ML, et al. *Vaccine*. 2015;33:535-41.

Se trata de determinar lo importante que es para las familias la administración de vacunas inactivadas inyectadas. El objetivo principal es averiguar la preferencia para los niños y sus familias de una vacuna atenuada intranasal. Para ello se realizó un estudio aleatorizado controlado en 10 colegios de Ontario (Canadá), durante la campaña de vacunación de 2013-2014, con dos ramas: vacunación con vacuna antigripal inactivada inyectada (IIV) o con vacuna atenuada intranasal (LAIV). Se comparó cuantos estudiantes se vacunaron y se valoraron también los costes de administración de ambas vacunas. Finalmente se demostró que se vacunaron más niños con LAIV que con IIV (19,3% frente a 12,2%,  $p = 0,02$ ). El coste por dosis de vacuna administrada fue de \$38,67 para la IIV y \$43,50 para la LAIV. La LAIV supone un incremento de las vacunaciones frente a la gripe en escolares.

### Introducción

La gripe supone un aumento de la mortalidad, un incremento de la utilización de los servicios sanitarios y una pérdida de días laborales. En Ontario, desde el año 2000 se vacuna sistemáticamente a todos los niños mayores de 6 meses. Sin embargo, las tasas de cobertura fueron del 31% en los de 12 a 19 años de edad, del 28% en los de 2 a 11 años y del 37% en los de 2 a 11 años con enfermedades crónicas. Se considera que la administración en los colegios supondría superar muchas de las barreras que dificultan su administración. La LAIV fue aprobada para su uso en los Estados Unidos en el año 2003, y en Canadá en 2010.

### Métodos

Durante la campaña frente a la gripe de 2013-2014 se desarrolló un estudio aleatorizado controlado en diferentes colegios. Los niños recibieron LAIV (0,2 ml/dosis de FluMist®) o IIV (0,5 ml/dosis de Vaxigrip®). Los menores de 9 años, que no habían recibido previamente vacunación frente a la gripe, recibieron dos dosis.

## Discusión

La idea fundamental era comparar la tasa de vacunación antigripal según se den más o menos facilidades para vacunar, como puede ser la mayor comodidad de la LAIV. Claramente, la preferencia por la LAIV aumenta las vacunaciones en la escuela. Sin embargo, estas tasas de vacunación quedaron por debajo de lo esperado (15). Las dosis de recuerdo tienen que fundamentarse en la sensibilización sobre los efectos deletéreos de la gripe en la comunidad, porque el índice de fallos aumenta.

Otro aspecto es el coste. Aunque la IIV es más barata que la LAIV, cuando se tienen en cuenta todos los posibles costes apenas hay diferencia. Los resultados de un reciente estudio canadiense parecían demostrar un coste más alto para la LAIV (16). Si se tienen en cuenta factores sociales, como la pérdida de días de trabajo por la menor vacunación, la LAIV ahorra \$4,20 y \$35,34 por niño vacunado en costes directos y sociales, en comparación con la IIV (Tabla 1).

Ítem	IIV	LAIV
Vacuna	10,00	20,00
Tiempo de personal administrativo	16,10	16,10
Tiempo de enfermería	12,00	7,30
Algodón	0,005	–
Alcohol	0,02	–
Aguja y jeringa	0,42	–
Apósito	0,13	–
Total	38,67	43,40

IIV: vacuna inactivada inyectada; LAIV: vacuna atenuada intranasal.

La percepción de recibir LAIV es generalmente positiva; los padres cuyos hijos se vacunaron con LAIV se sintieron más cómodos y más seguros. En el año 2012, un estudio alemán con 146 niños vacunados con LAIV demostró una mayor aceptabilidad, y la mayoría de los padres indicaron su decisión de vacunar a sus hijos el siguiente año con LAIV (17). También la enfermería demostró una mayor aceptación.

En 2011, un estudio americano con niños entre 8 y 12 años de edad encontró que el 70% de estos niños preferían la LAIV, especialmente por su forma de administración (18). Muy importante fue informar a las familias sobre que la LAIV es más efectiva que la IIV. Es posible que la menor tasa de vacunación obtenida se deba a la necesidad de firmar un consentimiento informado.

### Conclusión

Este estudio demuestra que la LAIV puede administrarse de manera efectiva en los colegios, con una alta aceptación. Se necesitarán más trabajos para conseguir mayores tasas vacunales, más información a los padres y promocionar las inmunizaciones frente a la gripe y la necesidad de vacunar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:521-6.
2. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007;25:5675-84.
3. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. En: Pickering LK, editor. *Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 48.
4. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy.* 2001;56:403-11.
5. Cronin J, Scorr A, Russell S, McCoy S, Walsh S, O'Sullivan R. A review of a paediatric emergency department vaccination programme for patients at risk of allergy/anaphylaxis. *Acta Paediatr.* 2012;101:941-5.
6. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine.* 2009;27:3885-9.
7. Dumortier B, Nosbaum A, Ponvert C, Nicolas JF, Berard F. Measles-mumps-rubella vaccination of an egg-allergic child sensitized to gelatin. *Arch Pediatr.* 2013;20:867-70.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica; 1996. p. 375-6. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/clasifEnferm/fichas/home.htm>
9. Ward K, Dey A, Hull B, Quinn HE, Macartney K, Menzies R. Evaluation of Australia's varicella vaccination program for children and adolescents. *Vaccine.* 2013;31:1413-9.
10. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, et al. Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2013 recommendations. *An Pediatr (Barc).* 2013;78:59.e1-27.

11. Collins CL, Rugeberg JU, Balfour G, Tighe H, Archer M, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:966-8.
12. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010;28:4192-203.
13. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31:6232-8.
14. Rückinger S, van der Linden M, von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis*. 2010;10:12.
15. Pebody RG, Green HK, Andrews N, Zhao H, Boddington N, Bawa Z, et al. Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill*. 2014;19):20823.
16. Tarride JE, Burke N, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:287-98.
17. Rose MA, Stoermann J, Bittner-Brewer J, Rosewich M, Eickmeier O, Schulze J. Effectiveness, tolerability and patient satisfaction of paediatric live-attenuated influenza immunization (LAIV) in routine-care in Germany. *Trials Vaccinol*. 2013;2:49-52.
18. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Block SL, Hall MC, et al. A survey of children's preferences for influenza vaccine attributes. *Vaccine*. 2011;29:4334-40.





---

# *Aspectos prácticos de las vacunaciones*

---



## Taller de casos prácticos

### VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER

**Martín tiene 58 años y padece bronquitis crónica. Está en tratamiento con corticosteroides inhalados. No tiene otros antecedentes de interés. Hace unos años se vacunó frente al neumococo y ahora su neumólogo nos lo remite para que valoremos la administración de la vacuna antineumocócica 13-valente. El paciente aprovecha para comentar que esta Semana Santa ha estado en su pueblo, en Ávila, y un amigo suyo, que también padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), le ha dicho que le acaban de vacunar frente al herpes zóster. Nos pregunta si él también tendría que vacunarse. ¿Qué le decimos?**

- 1) Sí. La vacuna se recomienda a pacientes con EPOC avanzada en tratamiento con corticosteroides inhalados.
- 2) No. La vacuna no se administra a menores de 60 años.
- 3) No. La vacuna no puede administrarse porque está en tratamiento con corticosteroides.
- 4) No. Primero hay que hacer serología (IgG-VVZ) para investigar el antecedente de varicela.

La respuesta correcta es la primera.

El virus varicela zóster (VVZ) es un virus ADN de la familia *Herpesviridae*, que causa dos enfermedades diferentes. La primoinfección produce una enfermedad exantemática, que es la varicela, tras la cual el virus queda latente en los ganglios de la raíz dorsal. La disminución de la inmunidad celular permite la reactivación del virus, que produce entonces un exantema doloroso, generalmente unilateral, que es el herpes zóster.

La respuesta a la primoinfección por VVZ demuestra que, aunque se forman anticuerpos neutralizantes (respuesta inmunitaria humoral), la inmunidad celular contra el VVZ es el principal mecanismo defensivo. La curación de la varicela se asocia a un aumento de los linfocitos T de memoria específicos para el VVZ, y esta inmunidad se refuerza mediante la exposición a la varicela o con la reactivación silente desde el estado de latencia. A pesar de los refuerzos, el descenso de la inmunidad celular comienza a partir de los 40 años de edad, aunque en la mayoría de las personas esta inmunidad se mantiene con títulos protectores hasta los 60 años; cuando desciende por debajo de un determinado umbral (que impide el mantenimiento de la latencia del virus), el riesgo de sufrir herpes zóster es alto. El padecimiento de herpes zóster causa un nuevo aumento de los linfocitos T de memoria contra el VVZ.

La administración de la vacuna frente al herpes zóster en el momento en que empieza a decaer la inmunidad celular específica frente al virus puede evitar la disminución de los linfocitos T específicos por debajo del umbral protector.

Actualmente está disponible una vacuna frente al herpes zóster de virus vivos atenuados de la cepa OKA/Merck. Una dosis (0,65 ml) contiene como mínimo 19.400 unidades formadoras de placa de VVZ (la cepa es similar a la de la vacuna frente a la varicela del mismo laboratorio, pero la carga viral de esta es aproximadamente 14 veces mayor). La vacuna se administra por vía subcutánea en el deltoides y refuerza la inmunidad específica frente al VVZ. Está indicada para la prevención del herpes zóster y la neuralgia posherpética.

Fue aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos en mayo de 2006 e incluida en su calendario sistemático del adulto para personas de 60 o más años de edad en octubre de ese mismo año. La Agencia Europea de Medicamentos aprobó su uso en 2006 para personas de 50 o más años de edad.

El principal estudio de eficacia del programa de desarrollo clínico de esta vacuna fue el *Shingles Prevention Study*, planteado con el objetivo de determinar si una vacuna de VVZ atenuados reduciría la incidencia, la intensidad y la duración del herpes zóster y de la neuralgia posherpética en personas de 60 o más años de edad. Los resultados del estudio fueron publicados por Oxman et al. y demostraban la eficacia de la vacuna en la prevención del herpes zóster (51,3%; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 44,2-57,6), en la prevención de la neuralgia posherpética (66,5%; IC95%: 47,5-79,2) y en la reducción de la carga de enfermedad (61,1%; IC95%: 51,1-69,1).

El estudio ZEST, diseñado para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna en personas de 50 a 59 años de edad, mostró una eficacia en la prevención del herpes zóster del 69,8% (IC95%: 54,1-80,6), pero no estudió la eficacia en la prevención de la neuralgia posherpética en este grupo de edad.

La vacuna está contraindicada en personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (por ejemplo, la neomicina), personas con inmunodeficiencia primaria o adquirida, o en tratamiento inmunosupresor (no está contraindicada si este tratamiento es con dosis inferiores a 0,4 mg/kg a la semana de metotrexato, 3 mg/kg al día de azatioprina, 1,5 mg/kg al día de 6-mercaptopurina o 20 mg al día de prednisona), personas con tuberculosis activa no tratada y mujeres embarazadas.

No es necesario investigar el antecedente de varicela ni hacer serología IgG-VVZ antes de la administración de la vacuna frente al herpes zóster. La mayoría de las personas de 60 o más años de edad son IgG-VVZ positivas y están en situación de infección latente, con independencia de que recuerden o no haber padecido la varicela. Si se dispone de la determinación serológica y la persona es IgG-VVZ negativa, entonces debería ser vacunada frente a la varicela (dos dosis).

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Estados Unidos recomienda la vacuna frente al herpes zóster para las personas de 60 o más años de edad en que está indicada, tanto si refieren como si no un episodio previo de herpes zóster, por lo que no es necesario comprobar los antecedentes. El autodiagnóstico de herpes zóster, e incluso el diagnóstico médico, en ocasiones es erróneo, y puede haber recurrencias del herpes zóster en un 1% a un 5% de los casos. Si existe el antecedente de herpes zóster se recomienda administrar la vacuna al menos 1 año después de padecerlo, ya que el refuerzo natural de la inmunidad que induce el herpes zóster limita el beneficio de la vacunación si se administra de inmediato tras presentarlo. En un paciente que haya sufrido dos o más cuadros de herpes zóster en 1 año habrá que descartar una alteración inmunitaria antes de administrar la vacuna.

En 2014 se publicó un documento de consenso sobre la prevención del herpes zóster y la neuralgia posherpética en el que participaron 11 sociedades científicas relacionadas con distintos aspectos de estas afecciones. El documento recomienda la utilización de la vacuna frente al herpes zóster a partir de los 60 años de edad e identifica unos grupos prioritarios de vacunación, bien porque padecen herpes zóster y neuralgia posherpética con mayor frecuencia o gravedad que la población sana, bien porque el

GRUPOS PRIORITARIOS DE VACUNACIÓN	
<p>De acuerdo con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor frecuencia y/o gravedad del herpes zóster y sus complicaciones respecto a la población sana</li> <li>• El herpes zóster y sus complicaciones pueden afectar negativamente el curso clínico o el tratamiento de la enfermedad de base</li> <li>• Pacientes con diabetes mellitus (tipo I o II)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada en tratamiento con corticoides inhalados</li> <li>• Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clases funcionales II, III y IV de la NYHA</li> <li>• Personas inmunocompetentes en las que está previsto un periodo de inmunosupresión programada o posible en un futuro</li> </ul>
OTROS GRUPOS RECOMENDABLES. 2º NIVEL DE PRIORIDAD DE VACUNACIÓN	
<p>De acuerdo con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunos datos sugieren una mayor frecuencia de herpes zóster respecto a la población general</li> <li>• En algunos casos, el herpes zóster y sus complicaciones pueden afectar negativamente el curso clínico o el tratamiento de la enfermedad de base</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con enfermedad crónica, no incluidos en los grupos anteriores</li> <li>• Cirugía mayor programada (antes de la intervención)</li> <li>• Depresión mayor</li> </ul>

**Figura 1.** Recomendaciones de vacunación frente al herpes zóster en adultos mayores de 60 años. Fuente: Documento de consenso sobre la prevención de herpes zóster y neuralgia posherpética, 2014.

padecimiento de herpes zóster podría afectar de manera negativa al curso clínico o al tratamiento de su patología de base (alto riesgo de descompensación con mayor grado de dependencia y complicaciones del tratamiento) (Fig. 1).

Entre los grupos prioritarios de vacunación se incluyen los pacientes con EPOC avanzada en tratamiento con corticosteroides inhalados.

La Junta de Castilla y León ha iniciado, en febrero de 2015, un programa piloto de vacunación frente al herpes zóster en grupos de riesgo, dirigido a pacientes con EPOC de entre 60 y 64 años de edad que tengan un estado avanzado-moderado de su enfermedad y que reciban tratamiento con corticosteroides inhalados.

**Martín va a pensar si se pone o no la vacuna frente al herpes zóster. Por si decide que sí, nos pregunta si podría hacerla coincidir con la vacuna de la gripe:**

- 1) No, la administración simultánea de ambas vacunas puede aumentar la reactogenicidad.

- 2) No deben administrarse simultáneamente una vacuna atenuada y una inactivada.
- 3) No, porque disminuye la respuesta a la vacuna frente al herpes zóster.
- 4) Sí, las dos vacunas pueden administrarse simultáneamente.

La respuesta correcta es la cuarta.

No existe contraindicación para la administración simultánea de distintas vacunas (atenuadas o inactivadas), en puntos diferentes de inyección.

Según la ficha técnica de la vacuna frente al herpes zóster no se recomienda su administración simultánea con la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente, ya que en un ensayo clínico se observó una reducción de la inmunogenicidad de la vacuna atenuada frente al herpes zóster como resultado del uso concomitante, respecto a aquellas personas que recibieron ambas vacunas con un intervalo de 4 semanas.

Sin embargo, estudios observacionales posteriores han mostrado que la vacuna fue efectiva en la prevención frente al herpes zóster con independencia de si administraba simultáneamente con la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente o se respetaban 4 semanas de intervalo entre ellas, por lo que se recomienda que ambas se administren juntas en los pacientes en quienes estén indicadas, para mejorar las coberturas vacunales y evitar oportunidades perdidas de vacunación.

## Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2008;57(RR-5):1-30.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR*. 2014;63(33):729-31.
- Cisterna R, coordinador. Documento de consenso sobre la prevención de herpes zóster y neuralgia post-herpética. Leioa (Bizkaia): Asociación de Microbiología y Salud; 2014.
- Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Instrucción de 16 de febrero de 2015. Programa piloto de vacunación frente a herpes zóster en grupos de riesgo. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-personas-perteneientes-grupos-riesgo/vacunacion-frente-herpes-zoster>
- MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, Parrino J, Campbell BV, Su SC, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults  $\geq 60$  years old. *Hum Vaccin*. 2010;6:894-902.
- Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis*. 2013;208:559-63.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.



- Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54:922-8.
- Tseng HF, Smith N, Sy LS, Jacobsen SJ. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine.* 2011;29:3628-32.
- Wyman MJ, Stabi KL. Concomitant administration of pneumococcal-23 and zoster vaccines provides adequate herpes zoster coverage. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1064-8.

## VACUNACIÓN DEL VIAJERO

**María, de 35 años de edad, es médico y ha hecho un máster de medicina tropical. El curso incluye un periodo de práctica clínica en un hospital de Manaus (Brasil), y aprovechando las vacaciones va a estar allí 6 semanas. Se va dentro de un mes y medio. En el último reconocimiento que pasó, hace un par de años, le hicieron serología y tenía anticuerpos frente a sarampión, rubéola, parotiditis y hepatitis B. Le pusieron una dosis de vacuna frente a la hepatitis A y una dosis de recuerdo de Tdpa. Hace 3 o 4 años le diagnosticaron artritis reumatoide y está en tratamiento con metotrexato. Respecto a la vacuna frente a la hepatitis A, ¿qué debemos hacer?**

- 1) La segunda dosis es una dosis de recuerdo, por lo que no es necesario administrarla todavía.
- 2) Administrar la segunda dosis.
- 3) Reiniciar la pauta vacunal, puesto que ha pasado mucho tiempo desde la primera dosis.
- 4) Solicitar serología IgG-VHA y decidir según el resultado.

La respuesta correcta es la segunda.

La hepatitis A es una infección producida por el virus de la hepatitis A (VHA), que se transmite directamente a través de personas infectadas por vía fecal-oral, por contacto próximo o por el consumo de agua o alimentos contaminados.

Es una infección de distribución universal, altamente endémica en todos los países en desarrollo. El riesgo para los viajeros depende de la incidencia de hepatitis A en el área visitada, las condiciones de vida y la duración de la estancia.

Se recomienda la vacunación a cualquier persona susceptible que viaje a áreas con endemidad intermedia o alta. No se han descrito contraindi-

caciones específicas, salvo las generales para cualquier vacuna (hipersensibilidad a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna). No está autorizado su uso en niños menores de 12 meses.

Se dispone de vacunas de virus inactivados. La administración de una dosis de vacuna por vía intramuscular induce la formación de anticuerpos en más del 95% de los casos en 2 a 3 semanas. Para conseguir inmunidad a largo plazo, se recomienda administrar una segunda dosis entre 6 y 18 meses después de la primera en el caso de Vaqta<sup>®</sup>, entre 6 meses y 5 años desde la primera dosis en el caso de Havrix<sup>®</sup>, y hasta 10 años más tarde cuando se usa Epaxal<sup>®</sup> (aunque preferiblemente entre los 6 y 12 meses). Todas las vacunas frente a la hepatitis A inactivadas se consideran intercambiables.

La vacuna de la hepatitis A es la más utilizada en viajeros, pero hay pocos datos sobre la protección que induce en pacientes con tratamiento inmunosupresor. En adultos inmunocompetentes, tras una única dosis de vacuna se alcanzan títulos protectores de anticuerpos y se induce memoria inmunitaria, y en la mayoría de los casos persistencia de los anticuerpos a largo plazo, pero en los inmunodeprimidos no es así y hay que administrar dos dosis con un intervalo de 6 meses para inducir inmunidad protectora en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos contra el factor de necrosis tumoral o metotrexato. Los viajeros inmunodeprimidos sin tiempo para recibir dos dosis de vacuna deberían recibir la dosis adecuada de gammaglobulina inespecífica según la duración del viaje.

Desde enero de 2015 hay problemas de abastecimiento de Epaxal<sup>®</sup> y Havrix<sup>®</sup> 1440, por lo que, en general, puede posponerse la administración de las segundas dosis hasta que se restablezca el suministro, salvo que confluya otro factor de riesgo, como sería el caso de los viajeros inmunodeprimidos, a quienes debería administrarse la segunda dosis a los 6 meses de la primera.

### **María nos pregunta si debería vacunarse frente al meningococo. ¿Qué le decimos?**

- 1) No se recomienda porque no es zona endémica.
- 2) No se recomienda porque no nos consta que haya un brote de enfermedad meningocócica en Manaos.
- 3) Es recomendable que reciba la vacuna conjugada tetravalente frente a los meningococos A, C, Y y W.

- 4) Se le administra una dosis de vacuna frente al meningococo C si no la ha recibido previamente.

La respuesta correcta es la tercera.

La enfermedad meningocócica es una infección bacteriana aguda que se transmite por contacto directo con secreciones nasofaríngeas de portadores asintomáticos o enfermos.

El meningococo tiene distribución universal, aunque sus infecciones son más frecuentes en las zonas de climas templados y tropicales.

El riesgo para el viajero generalmente es bajo, aunque aumenta si se trata de lugares masificados o participa en grandes movimientos de población, como peregrinaciones, a las áreas endémicas (2000 casos/10<sup>6</sup> peregrinos a La Meca).

En los viajeros, la enfermedad meningocócica puede ocurrir en cualquier parte del mundo, en distintos tipos de viajes (aventura, ocio, trabajo, estudios, peregrinajes) y en todos los grupos de edad (aunque es más frecuente en los niños y los jóvenes).

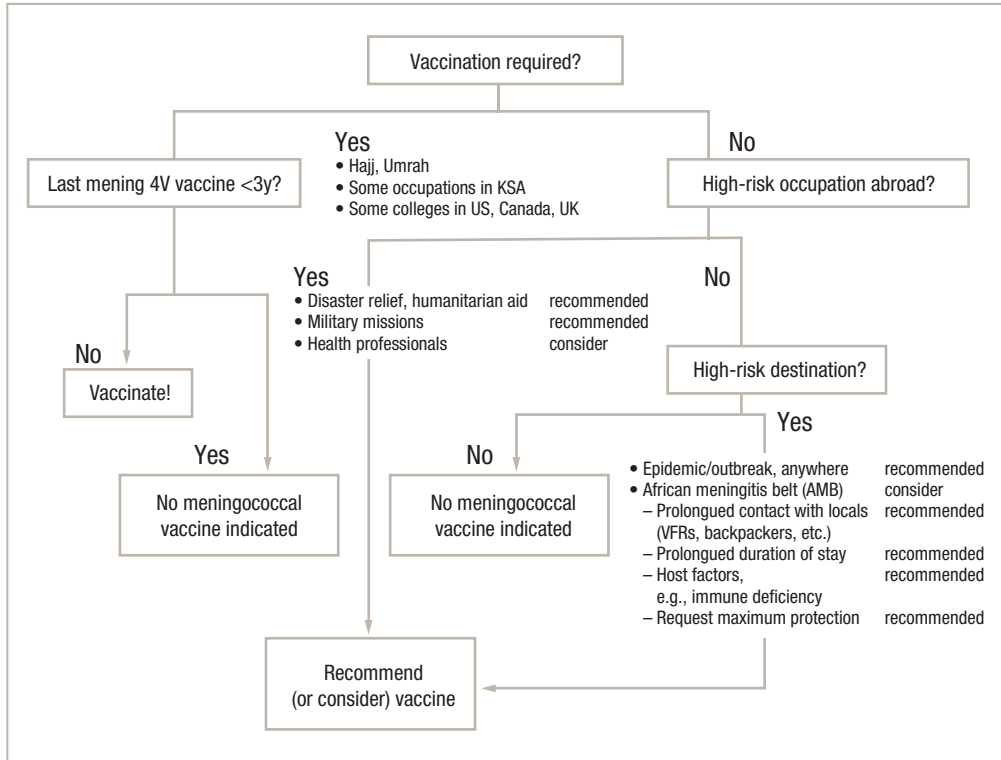
En la mayoría de los viajeros, la decisión de vacunar se basa fundamentalmente en una evaluación individualizada del riesgo, según el destino, la edad, el tipo y la duración de la exposición potencial, y la existencia o no de enfermedades de base. Sin embargo, las condiciones de vida y el comportamiento social o profesional pueden resultar decisivos, por lo que en el caso de los profesionales sanitarios hay que considerar la vacunación aunque el destino no se considere de alto riesgo, en función del tipo de contacto con la población local por la actividad a desarrollar y las condiciones del alojamiento (Fig. 2).

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos recomiendan, en estos casos, la administración de la vacuna tetravalente frente al meningococo ACYW.

### **Manaos está en zona endémica de fiebre amarilla. ¿Vacunamos a María?**

- 1) Sí.
- 2) No, al ir a una ciudad no es necesario.
- 3) No, está contraindicada la administración de la vacuna frente a la fiebre amarilla en inmunosuprimidos.
- 4) Sí, pero le recomendamos suspender el metotrexato 15 días antes de la administración de la vacuna.

La respuesta correcta es la tercera.



**Figura 2.** Vacunación frente al meningococo. Algoritmo para la decisión de vacunar a los viajeros. Fuente: Steffen, 2010.

La fiebre amarilla es una enfermedad viral aguda, producida por un arbovirus del género *Flavivirus*, transmitida al hombre por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (*A. aegypti* y *A. africanus*). Es endémica en África subsahariana (donde se declaran la mayoría de los casos) y en el área tropical de América Central y del Sur.

El riesgo para un viajero depende de su situación inmunitaria, el destino, la estación en que viaja, la duración de la exposición, las actividades que va a realizar y la tasa de transmisión del virus de la fiebre amarilla en ese momento. La fiebre amarilla raramente ha ocurrido entre viajeros, y es muy poco frecuente la transmisión en áreas urbanas, excepto en situación de epidemia.

Se dispone de una vacuna de virus vivos atenuados muy eficaz (90% de seroprotección) que no se debe administrar a embarazadas, alérgicos a los componentes de la vacuna (ovoalbúmina, neomicina, polimixina), pacientes con patología del timo (por ejemplo, miastenia grave, timoma,

timectomía previa) ni a inmunodeprimidos (inmunodeficiencia congénita o adquirida, pacientes con tratamiento inmunosupresor y personas positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] sintomáticas o con recuentos de CD4 inferiores a 200/mm<sup>3</sup>; en las personas infectadas por el VIH asintomáticas puede considerarse el uso de la vacuna cuando los beneficios superen el riesgo de efectos adversos posvacunales).

La vacuna frente a la fiebre amarilla es la única que el Reglamento Sanitario Internacional mantiene como obligatoria, en ciertas circunstancias, para los viajeros internacionales. En los casos en que la vacuna no pueda ser administrada debe hacerse una carta eximente de la vacunación en inglés y francés (aunque esta carta no es garantía absoluta de tránsito y puede no ser aceptada en algunos países).

### Bibliografía

- Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Hallén I, Thörner A, Nordin M, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12:134-42.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC health information for international travel 2016. New York: Oxford University Press; 2016. Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/table-of-contents>
- De Juanes JR. Enfermedades inmunoprevenibles. Vacunas disponibles en España. 3ª ed. Madrid: ASFORISP; 2014.
- Steffen R. The risk of meningococcal disease in travelers and current recommendations for prevention. *J Travel Med.* 2010;17(S1):9-17.
- Van den Bijllaardt W, Siers HM, Timmerman-Kok C, Pessers FG, Natrop G, Van Baars JE, et al. Seroprotection after hepatitis A vaccination in patients with drug-induced immunosuppression. *J Travel Med.* 2013;20:278-82.

## Taller de casos prácticos

### VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

**Raúl es un paciente de 24 años de edad, infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde los 21 años. Se define como hombre que mantiene relaciones sexuales con otros hombres (HSH). Actualmente recibe efavirenz/emtricitabina/tenofovir, y en su último análisis de control presenta un recuento de  $870 \times 10^6$  CD4/l, con carga viral  $<25$  copias/ml. No ha presentado ninguna lesión anal de alto grado desde su diagnóstico. Ha oído que la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) puede administrarse tanto a hombres como a mujeres. Acude a nuestra consulta para saber qué debe hacer en relación a dicha vacuna. ¿Cuál de las siguientes informaciones que podemos darle es correcta?**

- 1) Es un virus con capacidad oncogénica que puede afectar tanto a hombres como a mujeres.
- 2) La probabilidad de infección es elevada, así como de su eliminación.
- 3) La probabilidad de infección aumenta en función del número de parejas sexuales.
- 4) Todas las respuestas anteriores son correctas.

La respuesta correcta es la cuarta.

El VPH es un virus de ADN circular, sin envoltura, pero con una cápside proteica. La infección por este virus es una infección de transmisión sexual que ha sido firmemente establecida como causa central y necesaria para el cáncer invasivo de cuello de útero. Así mismo, también se ha relacionado con otras neoplasias, como las de vagina, ano, pene, vulva y orofaringe.

Se han identificado más de 150 tipos de VPH que pueden clasificarse según su tropismo celular. Los genotipos cutaneotrópicos (como los VPH 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65) se aíslan con frecuencia en verrugas cutáneas y plantares, así como en otras lesiones de la piel, como las aparecidas en pacientes con epidermodisplasia verruciforme o en inmunodeprimidos postrasplante. Los genotipos mucotrópicos (como los VPH 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70 y 73) se identifican en lesiones preneoplásicas y cancerosas. Finalmente, existe un último grupo de VPH que se aíslan indistintamente en tejidos, lesiones cutáneas y mucosas (como los VPH 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 y 72), cuya asociación con lesiones malignas está menos establecida.

La infección por el VPH es frecuente: mediante modelos matemáticos y estudios descriptivos se ha establecido que el riesgo de adquirir una infección por el VPH aumenta con la edad, así como con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Chesson et al. determinaron que el riesgo de infección para personas con inicio de las relaciones sexuales antes de los 45 años de edad es del 89% en los varones y del 81% en las mujeres. La mayoría de estas infecciones son transitorias y se eliminan gracias al sistema inmunitario, pero una pequeña proporción progresarán a lesiones con moderado o alto grado de diferenciación, que pueden evolucionar a lesiones propiamente cancerígenas.

A pesar de que esta infección ha sido fundamentalmente estudiada en mujeres, el peso del VPH en los hombres es cada vez mayor, en especial en poblaciones de riesgo. En un estudio de reciente publicación, llevado a cabo en Australia, Zou et al. estudiaron la primoinfección de 200 HSH con edades comprendidas entre los 16 y los 20 años a lo largo de 12 meses, en periodos trimestrales. Se definió como infección definitiva aquella en que se detectara el mismo tipo de VPH en más de una muestra de la misma localización. En la región anal se diagnosticaron 48 infecciones definitivas, mientras que 10 pacientes presentaron infección definitiva en el pene.

Desde principios del siglo XXI se dispone de vacunas preventivas frente al VPH, sintetizadas a partir del uso recombinante de las proteínas de la

cápside L1, ensambladas en una estructura similar a la propia estructura viral, para mimetizar la infección (VLP, *virus-like particles*). En la actualidad existen tres vacunas diferentes: Cervarix® (GSK), generada a partir de VLP de los VPH 16 y 18, y Gardasil® (Merck/SPMSD), que está disponible en dos presentaciones: tetravalente (VLP de los VPH 6, 11, 16 y 18) y nonavalente (que además de los anteriores incluye VPH 31, 33, 45, 52 y 58). En todos los casos, las vacunas están indicadas para la prevención de lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y de cáncer cervical relacionadas causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH, según ficha técnica. Además, la protección ofrecida por Gardasil® frente a los VPH 6 y 11 hace que también se recomiende para la prevención de verrugas genitales (condilomas acuminados) relacionadas causalmente con estos tipos del VPH.

### **¿Qué características presenta la vacuna frente al VPH en la población masculina?**

- 1) Es eficaz en la prevención de la infección persistente.
- 2) Es efectiva en la prevención de las lesiones anales recurrentes de alto grado vinculadas al VPH.
- 3) Es segura e inmunógena.
- 4) Todas las respuestas anteriores son correctas.

La respuesta correcta es la cuarta.

Existen pocos estudios que hayan evaluado la eficacia y la efectividad de la vacuna frente al VPH en población masculina. De todos ellos, cabe destacar los siguientes:

- Giuliano et al. llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, en ocho países, entre los años 2004 y 2008, incluyendo un total de 4065 hombres sanos (3463 heterosexuales y 602 HSH), con edades comprendidas entre los 16 y los 23 años (los heterosexuales) o los 26 años (los HSH). Se consideró como criterio de inclusión un máximo de cinco parejas sexuales a lo largo de la vida. Se administró vacuna tetravalente o placebo, con una relación de 1:1, a los 0, 2 meses y 6 meses, y se sometió a todos los pacientes a un seguimiento que incluía exploración genital en el momento inicial, a los 7 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses y 36 meses, así como



toma de muestras intraanales para la detección del VPH en el grupo de los HSH. En caso de lesión, se tomaron muestras por biopsia. El análisis por protocolo incluyó los pacientes que hubieran recibido tres dosis, tuvieran un seguimiento mínimo de 7 meses y presentaran reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y serologías negativas en todos los momentos del seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 2,2 años, después del 7º mes. La proporción de seroconversión entre los vacunados resultó del 97,4% para los cuatro VPH incluidos en la vacuna (6, 11, 16 y 18). Se determinó una eficacia global para la prevención de lesiones genitales relacionadas con cualquier tipo de VPH del 83,8%, y esta eficacia ascendió al 90,4% para los cuatro tipos incluidos en la vacuna y para varones heterosexuales, y disminuyó al 79% en el análisis de los HSH. La eficacia en la prevención de infección persistente resultó del 85,6%. La proporción de reacciones adversas fue similar en los dos grupos estudiados (69% en los vacunados y 64% en el grupo de placebo).

- Palefsky et al. analizaron en profundidad el subgrupo de HSH del estudio de Giuliano et al. Incluyeron 602 HSH de entre 16 y 26 años de edad que hubieran tenido un máximo de cinco parejas sexuales a lo largo de la vida y una relación con otro hombre en el año previo. Se excluyeron pacientes con verrugas o lesiones genitales a la exploración o en la historia clínica, o bien con lesión intraanal (fuera esta un condiloma o una neoplasia anal intraepitelial). Se siguieron las mismas características de intervención, seguimiento y análisis antes descritas. La proporción de pacientes con seropositividad al inicio del estudio fue del 27,4% para el VPH 6 o el VPH 11, del 16,4% para el VPH 16 y del 11,3% para el VPH 18. Se determinó una eficacia global para la prevención de neoplasia anal intraepitelial del 54,9%, que ascendió al 77,5% para los cuatro tipos incluidos en la vacuna y al 78,6% si se tenían en cuenta sólo los VPH 16 y 18. La eficacia en la prevención de la infección persistente resultó del 94,9%. La proporción de reacciones adversas fue similar en los dos grupos estudiados (69% en los vacunados y 71% en el grupo de placebo).
- Por su parte, Swedish et al. llevaron a cabo un estudio de cohortes no concurrentes (cohorte de pacientes vacunados comparada con cohorte histórica), entre los años 2006 y 2010, en un único centro de los Estados Unidos, que incluyó 694 HSH, todos ellos de 18 o más años de edad, VIH negativos y con antecedentes de lesión intraepitelial anal de alto

grado (HGAIN, *high-grade anal intraepithelial neoplasia*) diagnosticada por biopsia y tratada. A todos ellos se les ofreció la vacuna tetravalente junto con la determinación de ADN del VPH, y fueron seguidos un máximo de 3 años. El evento final estudiado fue la reaparición de una HGAIN. De todos los pacientes a quienes se propuso el estudio, finalmente participaron 202: 88 recibieron la vacuna de forma voluntaria y 114 no. Los dos grupos resultaron similares en edad (38 años frente a 40 años) y en proporción de infectados por el VPH (53% frente a 51%). El grupo de vacunados presentó una incidencia general de 10,2 nuevos casos de HGAIN por 100 personas-año, mientras que en los no vacunados esta cifra fue de 15,7 nuevos casos por 100 personas-año. Si se analizaban exclusivamente los casos de HGAIN producidos por VPH oncogénicos, las diferencias eran mayores: 15,4 nuevos casos en vacunados y 28,3 nuevos casos en no vacunados por cada 100 pacientes-año. Las dos variables que se relacionaron con la recurrencia de HGAIN a los 3 años fueron la vacunación (*hazard ratio* [HR]: 0,5) y la infección previa por VPH oncogénico (HR: 4,2).

- Por último, Meites et al. analizaron la cobertura de la vacunación frente al VPH en HSH estadounidenses. Desde el año 2011, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos recomienda la vacunación frente al VPH en varones hasta los 21 años de edad, y en HSH hasta los 26 años. Utilizando datos del Sistema de Vigilancia de Comportamiento de personas infectadas por el VIH de 2011, se analizó la proporción de HSH que autorreportaban estar vacunados frente al VPH. De los 3221 HSH de 18 a 26 años de edad, sólo 157 (4,9%) indicaron haber recibido como mínimo una dosis de la vacuna. La cobertura fue mayor en aquellos que tenían antecedentes de visitas médicas, positividad del VIH o que habían sido vacunados también frente a la hepatitis B.

En relación con la infección por el VPH en personas infectadas por el VIH, se conocen las siguientes características:

- Mayor riesgo de infección por el VPH.
- Mayor prevalencia de la infección.
- Mayor resistencia al tratamiento de las lesiones relacionadas con el VPH.
- Mayor tendencia al desarrollo acelerado de cánceres relacionados con el VPH.

- Ausencia de evidencia de que el tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) mejore la incidencia de enfermedad relacionada, ni la regresión de las lesiones ni el aclaramiento de la infección por VPH.
- Mayor frecuencia de otros genotipos de VPH precursores de lesiones (mayor frecuencia de otros tipos diferentes del 16 y el 18).
- Mayor frecuencia de virus oncogénicos.
- Mayor frecuencia de infecciones múltiples por diferentes tipos de VPH.
- Proporción similar de respuesta posvacunación, pero con menores cifras de media geométrica del título de anticuerpos.

Sólo existe un trabajo que haya evaluado el papel de la vacuna frente al VPH en el colectivo de varones infectados por VIH: el de Wilkins publicado en *Journal of Infectious Diseases* en el año 2010. Se trata de un ensayo clínico piloto, de un solo brazo, en ocho clínicas de los Estados Unidos, incluyendo varones mayores de 18 años, HIV-1 positivos confirmado por laboratorio, y citología anal normal o con lesiones de bajo grado o presencia de células escamosas atípicas de incierto valor. Se excluyeron los pacientes con lesión de alto grado o presencia de carcinoma anal o perianal en la citología o la anoscopia, o bien con PCR positiva para VPH 16 o 18 en el cepillado anal.

Todos los pacientes incluidos recibieron tres dosis de vacuna tetravalente siguiendo el esquema 0, 2 y 6 meses. Todos fueron seguidos hasta un máximo de 28 semanas, y se les practicó un cepillado anal inicial y al final del seguimiento.

La inmunogenicidad según el tipo de VPH fue del 98% para el VPH 6, del 99% para el VPH 11, del 100% para el VPH 16 y del 95% para el VPH 18. En el 48% de los pacientes no se halló ninguna lesión, en el 32% se determinó la presencia de células escamosas atípicas de incierto valor, en el 15% lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado y sólo en un 3% se determinó la presencia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado. La proporción de efectos adversos locales fue del 20% en cada dosis, y un 4% de la muestra presentó reacciones sistémicas de grado 3. En ninguna de estas reacciones graves se estableció una relación causal con la administración de la vacuna.

### **¿Cuál sería la recomendación para este paciente?**

- 1) La vacuna frente al VPH sólo está indicada para mujeres.
- 2) La vacuna frente al VPH está indicada para varones entre 9 y 13 años de edad.

- 3) La vacuna frente al VPH no está indicada en los HSH ni en pacientes infectados por el VIH, dado que no está financiada por el Sistema Nacional de Salud.
- 4) La vacuna frente al VPH está especialmente recomendada en los HSH con edades comprendidas entre los 9 y los 26 años.

La respuesta correcta es la cuarta.

En el año 2015, el ACIP ha vuelto a recomendar la vacunación frente al VPH en población masculina, después de la introducción de la vacuna nonavalente. Así, Petrosky et al. recomiendan la vacuna frente al VPH hasta los 26 años de edad en HSH, así como en pacientes inmunodeprimidos (incluyendo los infectados por el VIH) que no hayan sido vacunados previamente o que no hayan completado la pauta de tres dosis.

## VACUNACIÓN EN PACIENTES CON TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

**Ana es una paciente de 45 años de edad diagnosticada de artritis reumatoide hace menos de 12 meses. En la actualidad está asintomática y recibe 10 mg diarios de prednisona, pero su reumatólogo le ha planteado iniciar tratamiento con adalimumab. Al buscar en Internet dicho tratamiento, lee que es importante vacunarse antes de iniciarlo. No presenta alergias conocidas y la última vacuna recibida fue una dosis de antidiftérica-antitetánica (dT) hace 2 años, por un accidente de moto. Acude a nuestra consulta para saber si es necesario o no recibir vacunas. ¿Cuál sería la recomendación para esta paciente?**

- 1) No se recomienda ninguna vacuna, pues la paciente no presenta un mayor riesgo de enfermedades infecciosas.
- 2) No se recomienda ninguna vacuna, dado que pueden desencadenar brotes de su enfermedad.
- 3) No se recomienda ninguna vacuna, porque no son suficientemente inmunógenas en las personas con su enfermedad.
- 4) Existen recomendaciones vacunales específicas, tanto por su enfermedad como por el tratamiento a recibir.

La respuesta correcta es la cuarta.

Las enfermedades reumatológicas autoinmunitarias se caracterizan por su origen autoinmunitario y la afectación principal de las articulaciones. Incluyen, entre otras, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la dermatopolimiositis y la arteritis de Takayasu. Hasta hace poco, el tratamiento de estas enfermedades se basaba en las terapias inmunosupresoras, tales como corticosteroides en dosis altas o fármacos modificadores de la enfermedad, aunque en los últimos años se han abierto nuevos campos de tratamiento: la instauración de los llamados tratamientos biológicos ha supuesto una verdadera revolución terapéutica.

Las enfermedades reumatológicas autoinmunitarias presentan un incremento del riesgo de enfermedades infecciosas por un doble mecanismo: la inmunosupresión endógena, propia de la enfermedad, y la inmunosupresión exógena, generada por los tratamientos que estos pacientes acostumbran a recibir (metotrexato, azatioprina, ciclosporina, tacrolímús y muchos otros fármacos inmunosupresores). Además, algunas de estas enfermedades se asocian a un hipoesplenismo funcional, como el lupus eritematoso sistémico, hecho que incrementa su riesgo de infecciones por patógenos encapsulados. En la literatura científica hay descritos casos de formas graves de diferentes enfermedades inmunoprevenibles, tales como sepsis fulminante por *Streptococcus pneumoniae*, neumonías varicelosas o reactivaciones de hepatitis B o de tuberculosis. A pesar de conocer los riesgos, las coberturas vacunales de estos pacientes han sido históricamente bajas, lo cual puede deberse a diferentes razones:

- Una evidencia científica limitada sobre la respuesta y la seguridad vacunal, dado que son pocos los estudios que las han evaluado y todos ellos con un tamaño muestral reducido.
- La respuesta inmunitaria de estos pacientes no resulta óptima.
- La influencia del tratamiento en la respuesta vacunal, pues muchos de estos pacientes ya han iniciado el tratamiento inmunosupresor cuando son evaluados para la administración de vacunas, y es difícil hallar el momento ideal para su inmunización.
- La existencia de dudas históricas en relación a la asociación entre las vacunas y la aparición de brotes o el agravamiento de la enfermedad.
- El desconocimiento de los propios facultativos sobre el incremento del riesgo de infecciones en sus pacientes.

Para evaluar algunos de estos puntos, Rahier et al. realizaron en 2010 una revisión de la vacunación en pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario. Evaluaron el efecto de diferentes vacunas (hepatitis B, vacuna antineumocócica y vacuna antigripal) en la actividad de enfermedades como la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, el lupus eritematoso sistémico y las enfermedades inflamatorias intestinales, sin encontrar en ninguno de los estudios analizados un efecto significativo de las vacunas sobre el aumento de la actividad de la enfermedad. Los autores indican que es importante distinguir entre los fenómenos de autoinmunidad y la propia enfermedad autoinmunitaria: la autoinmunidad es una respuesta inmunitaria anormal dirigida contra antígenos del huésped y que involucra la producción de autoanticuerpos o la presencia de células T autorreactivas, sin síntomas claros de la enfermedad ni de evolución de esta. Dichos fenómenos resultan de interacciones complejas de rasgos genéticos y factores ambientales, y pueden ser desencadenados por múltiples estímulos, desde inflamaciones locales hasta infecciones virales, bacterianas o parasitarias. Por ello, la vacunación puede desencadenar fenómenos de autoinmunidad por los mismos mecanismos que generan las infecciones naturales.

En este mismo trabajo también se estudió la eficacia de las tres vacunas, con resultados finales contradictorios: mientras que en relación a la hepatitis B el uso de fármacos modificadores de la actividad no alteraba su inmunogenicidad, tras la vacunación antineumocócica se producía una menor respuesta de forma homogénea y para la vacuna antigripal existían estudios en ambos sentidos.

### **¿Cuándo se recomienda vacunar a estos pacientes?**

- 1) Esperar hasta el inicio del tratamiento con el fármaco biológico.
- 2) Interrumpir el tratamiento con corticosteroides, administrar las vacunas 1 mes después, e iniciar el tratamiento con el fármaco biológico.
- 3) Administrar las vacunas e iniciar simultáneamente el tratamiento con el fármaco biológico.
- 4) Realizar serologías antes y después de la vacunación, y decidir el momento de iniciar el tratamiento con el fármaco biológico en función de las vacunas administradas.

La respuesta correcta es la cuarta.

### ¿Qué vacunas se recomienda valorar en estos pacientes?

- 1) Hepatitis B, antineumocócica (PC13V-PN23V), gripe, triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis) y varicela.
- 2) Hepatitis B, antineumocócica (PC13V-PN23V), gripe, *Haemophilus influenzae* tipo b y antimeningocócica C.
- 3) Hepatitis B, antineumocócica (PC13V-PN23V), gripe, triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis), varicela, *H. influenzae* tipo b y antimeningocócica C.
- 4) Antineumocócica (PC13V-PN23V) y gripe.

La respuesta correcta es la primera.

La vacunación de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias crónicas ha sido abordada desde hace años por diferentes grupos en la literatura internacional, aunque en la mayoría de los casos las recomendaciones estaban desarrolladas teniendo en cuenta los tratamientos clásicos de estas enfermedades. Recientemente se han establecido una serie de recomendaciones provisionales por parte de la Conselleria de Salut para la vacunación de pacientes en tratamiento con terapias biológicas. Se recomienda, en estos pacientes, considerar los siguientes puntos antes de la administración de cualquier vacuna:

- Valorar el tratamiento actual (inmunosupresor/inmunomodulador).
- Revisar y actualizar el estado vacunal (en relación con el calendario sistemático de la comunidad).
- Solicitar serologías prevacunales (varicela, sarampión, rubéola en mujeres en edad fértil, hepatitis B y hepatitis A) en función de los antecedentes clínicos y vacunales del paciente.
- Utilizar pautas de vacunación acelerada siempre que sea posible: se priorizará su administración antes del inicio del tratamiento o bien durante las fases estables de la enfermedad.
- Solicitar serologías posvacunales (control de la respuesta vacunal).
- Vacunación de convivientes y de personal sanitario.

Se consideran fármacos inmunosupresores los siguientes:

- Corticosteroides: tratamiento de duración  $\geq 14$  días con prednisona (o equivalente) en una dosis total superior a 20 mg/día ( $\geq 2$  mg/kg al día en niños con peso inferior a 10 kg).

**Tabla 1. Vacunas indicadas y pautas recomendadas en pacientes en tratamiento biológico.**

Vacuna	Pauta vacunal	Dosis de recuerdo
Antineumocócica 13-valente	1 dosis	No
Antineumocócica 23-valente	1 dosis	Una única dosis a los 5 años
Hepatitis B	Pauta estándar: 3 dosis (0, 1 mes, 6 meses) Pauta rápida: 4 dosis (0, 1 mes, 2 meses, 6-12 meses) Pauta acelerada: 4 dosis (0, 7 días, 21 días, 12 meses) En caso de revacunación se recomienda el uso de HBVaxpro® 40 µg	No
dT	Pauta estándar: 3 dosis (0, 1 mes, 6 meses)	Una dosis cada 10 años
Antigripal	1 dosis	Anual
Antivaricela	Pauta estándar: 2 dosis (0, 1 mes) En caso de iniciar el tratamiento antes de la administración de la segunda dosis, esta se pospondrá hasta el final del tratamiento	No
Triple vírica	Pauta estándar: 2 dosis (0, 1 mes) En caso de iniciar el tratamiento antes de la administración de la segunda dosis, esta se pospondrá hasta el final del tratamiento	No

- Antimetabolitos, fármacos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y otros fármacos biológicos: cualquier dosis y duración del tratamiento se considera inmunosupresora.

La única excepción en relación a estos criterios es la vacuna frente al herpes zóster. A partir de los datos de los ensayos clínicos, se autoriza su uso en caso de administración concomitante de los siguientes fármacos a las dosis indicadas: azatioprina <3 mg/kg al día, 6-mercaptopurina <1,5 mg/kg al día y metotrexato <0,4 mg/kg a la semana.

Como norma general, se contraindica el uso de vacunas atenuadas en caso de tratamiento inmunosupresor. Se recomienda vacunar 4 semanas antes del inicio del tratamiento o posponer hasta 1 mes (corticosteroides) o 3 meses (antimetabolitos y fármacos biológicos) después de finalizar el tratamiento. Deben valorarse las indicaciones incluidas en la ficha técnica de estos fármacos, pues puede haber excepciones a estos periodos.

En relación a las vacunas inactivadas, no se contraindica su administración concomitante con el tratamiento inmunosupresor. A pesar de ello, se recomienda vacunar como mínimo 15 días antes del inicio del tratamiento (para poder garantizar una respuesta inmunitaria óptima). En la mayoría



de las guías se recomienda volver a administrar aquellas vacunas inactivadas inoculadas durante el tratamiento inmunosupresor.

Las vacunas indicadas, así como las pautas recomendadas, se detallan en la Tabla 1.

En cuanto a la vacunación de los convivientes y del personal sanitario, se recomienda valorar la administración de la vacuna antigripal (en los mayores de 6 meses), así como de las vacunas triple vírica y de la varicela (dos dosis, separadas como mínimo por 1 mes) en los mayores de 1 año susceptibles a dichas infecciones.

## BIBLIOGRAFÍA

### Vacunación frente al virus del papiloma humano en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

- Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41:660-4.
- Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine.* 2012;30(S5):F168-74.
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011;364:401-11.
- Meites E, Markowitz LE, Paz-Bailey G, Oster AM. HPV vaccine coverage among men who have sex with men – National HIV Behavioral Surveillance System, United States, 2011. *Vaccine.* 2014;32:6356-9.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal VPH infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011;365:1576-85.
- Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis R, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccines: update HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2015;64:300-4.
- Stuardo V, Agustí C, Godínez JM, Montoliu A, Torné A, Tarrats A, et al. Human papillomavirus infection in HIV-1 infected women in Catalonia (Spain): implications for prevention of cervical cancer. *PLOS ONE.* 2012;7:1-9.
- Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *CID.* 2012;54:891-8.
- Tanzi E. Human papillomavirus genotypes and phylogenetic analysis of HPV-16 variants in HIV-1 infected subjects in Italy. *Vaccine.* 2009;27:A17-23.
- Wilkins T. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1 infected men. *J Infect Dis.* 2010;202:1246-53.

- Zou H, Tabrizi SN, Grulich AE, Hocking JS, Bradshaw CS, Cornall A, et al. Site-specific human papillomavirus infection in adolescent men who have sex with men (HYPER): an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:65-73.

### **Vacunación en pacientes con tratamientos biológicos**

- Conselleria de Salut – Programa de Vacunacions. Recomanacions provisionals en relació amb els protocols de vacunació no oficials per a adults amb diverses patologies que reben tractament amb teràpies biològiques. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2014. p. 1-4.
- Documento de Consenso de la Sociedad Valenciana de Reumatología y de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública. Vacunación de pacientes adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias de origen autoinmune (EIA). *Rev Sociedad Val Reuma.* 2014;5:3-10.
- Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1459-65.
- Prelog M. Vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving immunotherapies. *J Clin Cell Immunol.* 2013;S6.
- Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology.* 2010;49:1815-27.
- Van Assen J, Agnom-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010;70:414-22.



---

# Taller de investigación en vacunas

---



# Revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios sobre vacunas

## DESCRIPCIÓN DE LAS DIFERENCIAS ENTRE REVISIÓN «TRADICIONAL», REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

**¿Qué se entiende por revisión sistemática y cuál es la diferencia respecto a una revisión narrativa?**

Las revisiones son necesarias porque cumplen la función de iniciación en un tema. Sin embargo, las revisiones «tradicionales» tienen una serie de defectos, ya que integran de manera irregular estudios realizados de muy diversas maneras. Los problemas principales que pueden presentar este tipo de revisiones «clásicas» son (1,2):

- Subjetividad y falta de reproducibilidad, ya que el proceso de revisión carece de cualquier regla formal, y por ello es poco probable que dos autores coincidan en el número y las características de los estudios incluidos en la revisión, así como en su evaluación y sus resultados.
- Arbitrariedad en la síntesis de los resultados, ya que al encontrar estudios con resultados contradictorios habitualmente se realiza una estimación simple de cuántos están a favor y cuántos en contra, ignorando los aspectos metodológicos de cada uno de los trabajos o la pertinencia de combinar sus resultados.

- Ineficacia en la extracción de información, sobre todo si el número de estudios originales que se incluye en la revisión es grande, ya que no suele haber un plan previo de recogida de información de los estudios primarios.

A diferencia de la revisión «tradicional», la revisión sistemática integra toda la información empírica disponible sobre una pregunta de investigación, basándose en criterios predefinidos, explícitos y reproducibles. Estas características de la revisión sistemática permiten reducir los sesgos presentes con frecuencia en las revisiones narrativas tradicionales. Este es el motivo de la existencia de la revisión sistemática y, por ende, del metaanálisis (3), que es una técnica estadística que permite combinar los resultados procedentes de diversos estudios individuales. Las diferencias entre revisión «tradicional» y revisión sistemática se describen en la Tabla 1 (4,5).

## ELABORACIÓN Y REALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

### ¿Cómo se estructura una pregunta clínica que sirva como punto de partida para la búsqueda bibliográfica?

Nos puede interesar, por ejemplo, saber si tenemos que vacunar a los pacientes en diálisis. Esta es una pregunta muy amplia, difícil de contestar porque hay muchos factores implicados: ¿vacunar contra qué?, ¿pacientes en diálisis por qué motivo?, etc.

La construcción de una buena pregunta estructurada es fundamental para poder encontrar respuestas concretas. Sin embargo, en la práctica clínica a menudo nos encontramos con problemas complejos o preguntas que no están claramente definidas. Es fundamental traducir nuestra necesidad de información en una pregunta clara y contestable mediante una búsqueda bibliográfica (6). En este ejemplo habrá que comenzar acotando la pregunta o dividiendo la búsqueda bibliográfica en varias «subpreguntas». Por ejemplo, podemos comenzar con «¿cuál es la efectividad de la vacunación antigripal en los pacientes con enfermedad renal terminal?».

Un marco útil para hacer preguntas clínicas específicas y contestables consiste en incluir en la pregunta estos cuatro componentes:

**Tabla 1. Diferencias entre revisión narrativa y revisión sistemática. (Adaptada de ref. 5.)**

Característica	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Campo/área	Usualmente amplia (p. ej., ¿qué hay de nuevo sobre este trastorno?)	Específica (p. ej., ¿es este tratamiento efectivo para este trastorno? ¿Cuáles son la sensibilidad y la especificidad de este test?)
Protocolo de estudio predefinido	Infrecuente	Frecuente
Definición de una pregunta clínica	A menudo ausente	Intervención (o prueba), población y resultados cuidadosamente definidos
Criterios de inclusión y exclusión de los estudios	Infrecuente	Definidos a priori, no arbitraria (p. ej., estudios en otros idiomas además del inglés no son excluidos)
Estrategia de búsqueda específica (frases de búsqueda y bases de datos u otras fuentes para identificar estudios)	Infrecuente	Requerido
Descripción de los estudios	Arbitraria	Detalles relevantes sobre los estudios y los pacientes extraídos y presentados en un formato uniforme
Calidad metodológica de los estudios incluidos	Arbitrariamente descritos	Sistemáticamente extraídos y usados para probar si una metodología débil estuvo asociada con un efecto exagerado
Extracción de datos	Variable	A menudo realizado independientemente por más de un revisor
Resumen de resultados en un metaanálisis	Infrecuente	Si es posible se realiza
Análisis de sensibilidad, análisis de subgrupos y metarregresión	Infrecuente	Realizado si es posible, principalmente como un intento para probar si un determinado tratamiento es más exitoso en ciertos subgrupos de pacientes
Descripción de los efectos del tratamiento	Al azar	Usualmente se hace una clara distinción entre las medidas relativas de efectividad (como el riesgo relativo) y la reducción del riesgo absoluto, que deberían influir en las decisiones clínicas
Conclusiones con datos no disponibles	Valioso, si la revisión procede de una autoridad bien informada, usando la experiencia clínica, análisis fisiopatológico, analogías y otros datos apropiados	Inusual



- Paciente (población o problema a estudiar).
- Intervención (tratamiento, vacuna, medida preventiva, de diagnóstico o procedimiento de interés).
- Control (tratamiento, vacuna, medida preventiva, de diagnóstico o procedimiento de comparación).
- *Outcome* o resultado de interés (supervivencia, duración de la enfermedad, sintomatología, mortalidad, etc.).

Esta es la denominada «estrategia PICO» (acrónimo de sus cuatro componentes) para búsquedas bibliográficas (7). Esta estructura nos ayuda a definir desde el principio los principales criterios de inclusión y exclusión de los estudios originales en que se basarán los resultados de nuestra revisión sistemática.

Es necesario aclarar que este esquema se adapta sobre todo a preguntas clínicas sobre una intervención, por ejemplo la seguridad de una vacuna en un grupo determinado de pacientes. Sin embargo, la vacunación abarca temas muy diversos, para los cuales esta estrategia puede no ser adecuada (coste-efectividad, riesgo-beneficio, estrategias de adherencia, sistemas de monitorización, coberturas poblacionales, etc.). En estos casos puede ser necesario recurrir a otras estrategias de búsqueda, más relacionadas con el campo de la salud pública (8).

Una vez formulada la pregunta, el siguiente paso es buscar la evidencia disponible en la literatura. Para una revisión sistemática generalmente hay que recurrir a varias bases de datos bibliográficas que nos permitan acceder a los artículos publicados en las revistas científicas. Las principales bases de datos bibliográficas en nuestro campo de interés son MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y EMBASE (<http://www.embase.com/>). Para ensayos clínicos es importante revisar también el Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html>) y ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) para ensayos clínicos en desarrollo.

### **¿Cómo se «traduce» la pregunta para que la entienda el buscador de la base de datos?**

Algunos puntos clave para guiar la búsqueda bibliográfica de una revisión sistemática son:

- Incluir al menos los dos primeros componentes de la estrategia PICO (pacientes e intervención) en la búsqueda, añadiendo varios términos o descriptores sinónimos para cada componente. Es conveniente traducir los descriptores al inglés. Como ejemplo, podemos revisar la búsqueda bibliográfica llevada a cabo por Remschmidt et al. (9) (Tabla 2).
- Repetir la búsqueda bibliográfica en varias bases de datos (MEDLINE, EMBASE, etc.). Puede ser necesario adaptar la sintaxis de la búsqueda a cada base de datos.
- Uso de los operadores lógicos o «booleanos» (AND, OR y NOT): sirven para relacionar dos o más términos. Generalmente usamos OR para combinar dos términos sinónimos o que hacen referencia al mismo componente de la estrategia PICO (p. ej.: kidney OR renal OR dialysis). Usamos AND para combinar los diferentes conceptos o componentes de PICO.
- Empleo de truncamientos: permite la recuperación de los términos con una raíz común. Es útil cuando no se sabe exactamente cómo está indexada una palabra o para recuperar variaciones de un término. Por ejemplo, si usamos “vacci\*” como término de búsqueda en PubMed, recuperaremos “vaccines”, “vaccination”, “vaccinated”... Hay que tener en cuenta que los símbolos para truncar palabras pueden ser diferentes en cada base de datos bibliográfica.
- Algunas estrategias para reducir o «afinar» los resultados obtenidos en la búsqueda son:
  - Restricción de la búsqueda al título o al resumen de los artículos originales.

**Tabla 2. Ejemplo de la estrategia PICO para la búsqueda de evidencia clínica. (Basada en ref. 9.)**

PICO	Ejemplo en lenguaje natural	Ejemplo con descriptores en inglés para MEDLINE
P: pacientes	Pacientes con enfermedad renal terminal	Kidney, dialysis, renal, nephr*, haemodialysis, uremia
I: intervención	Vacunación antigripal (una dosis)	Vacci*, immuniz*, influenza
C: control	Ninguna vacunación o placebo	–
O: <i>outcome</i>	Efectividad para prevenir cualquier tipo de evento clínico (hospitalización por gripe, neumonía, etc.)	–

- Empleo del tesoro de la base de datos (p. ej., términos MeSH –*Medical Subject Headings*– en MEDLINE o Emtree en EMBASE).
- Empleo de límites.

En una revisión sistemática es necesario documentar la búsqueda bibliográfica, reportando como mínimo la base de datos, la fecha de búsqueda, la estrategia de búsqueda y el número de artículos encontrados.

## SELECCIÓN Y EVALUACIÓN METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS A INCLUIR EN UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA O UN METAANÁLISIS

### *¿Cómo seleccionar los estudios originales que se incluirán en la revisión sistemática?*

Una vez terminada la búsqueda bibliográfica, es necesario valorar qué artículos serán finalmente incluidos en la revisión. Para esto es necesario aplicar los criterios de inclusión y exclusión, que deben ser definidos a priori en una revisión sistemática y generalmente derivan de los componentes de la estrategia PICO.

La revisión del resumen y el título de cada uno de los artículos recogidos en la búsqueda bibliográfica permite realizar el primer filtro. Es muy útil diseñar un formulario de extracción de datos que nos permita recoger información básica (diseño del estudio, características de los participantes, grupos de intervención, resultados reportados, etc.) de los estudios evaluados (incluidos o no en la revisión sistemática) (10).

La evaluación de la elegibilidad de los estudios y la extracción de los datos de las publicaciones debería realizarse al menos por dos personas de forma independiente.

### *¿Es fiable la información que se ha recopilado? ¿Cuál es el riesgo de sesgo de los estudios incluidos?*

Un sesgo es un error sistemático en los resultados o en las conclusiones. Los sesgos cambian las conclusiones en cualquier dirección, sobreestimando o subestimando el efecto verdadero de la intervención.

Como no es posible conocer hasta qué grado los sesgos han afectado los resultados, es más apropiado dirigir la evaluación al «riesgo de sesgo» que

deriva de defectos metodológicos en los estudios originales. La colaboración Cochrane (10) sugiere evaluar críticamente una serie de dominios para cada estudio original y reportar de manera independiente el riesgo de sesgo para cada dominio, evaluando hasta qué punto el diseño y la conducción del estudio están dirigidos a evitar errores en cada uno de estos dominios:

- Generación de la secuencia de asignación de la intervención.
- Ocultación de la asignación de la intervención.
- Cegamiento de la intervención.
- Datos de resultados incompletos.
- Notificación selectiva de los resultados.
- Otros: cualquier característica del estudio que se haya identificado como potencial fuente de sesgos.

Como la evaluación puede estar sujeta a la subjetividad, se aconseja que realicen la evaluación al menos dos investigadores de manera independiente. Es importante tener en mente que el objetivo es evaluar el riesgo de sesgo del estudio y no la calidad de la publicación derivada del estudio. Por ello, suelen ser muy valiosas fuentes adicionales de información, como por ejemplo el protocolo del estudio.

Para evaluar la calidad y la fuerza de toda la evidencia recopilada durante la revisión sistemática es necesario tener en cuenta, además del riesgo de sesgo de los estudios particulares, la direccionalidad de las pruebas, la heterogeneidad de los resultados, la precisión de las estimaciones y el riesgo de sesgo de publicación. Existen herramientas que ayudan a valorar estas áreas. El sistema GRADE es muy utilizado para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones derivadas de revisiones sistemáticas (11).

## DESCRIPCIÓN BÁSICA DE LOS MÉTODOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS EN UN METAANÁLISIS

### ¿En qué consiste la técnica estadística del metaanálisis?

El metaanálisis es la técnica estadística que permite combinar resultados de diversos estudios individuales identificados y valorados críticamente me-

dian­te una revisión sistemática previa. En el metaanálisis, la unidad de estudio no es el sujeto sino la investigación (4).

### **¿En qué consiste la estimación combinada que se realiza en el metaanálisis?**

La principal ventaja de los metaanálisis es que permiten obtener una medida del efecto combinada con mayor precisión que cada uno de los estudios individuales. Al combinar todos los pacientes incluidos en los estudios individuales, se incrementa el tamaño muestral total. Esto proporciona más potencia estadística y aumenta la precisión en la estimación de los efectos del tratamiento. El metaanálisis, además, permite cuantificar la variabilidad entre los resultados de los estudios incluidos, y en ocasiones explicar esta variabilidad (3,12).

La estimación combinada, por lo tanto, es la característica que mejor identifica al metaanálisis, y para obtenerla se utilizan métodos estadísticos que permiten integrar cuantitativamente los resultados de un conjunto de estudios sobre un mismo problema de investigación. Para obtener esta estimación combinada, el investigador tiene además que definir una medida de la magnitud del efecto que pueda obtenerse de manera homogénea en todos los estudios (13).

El tamaño del efecto es la medida del grado o la magnitud con que se manifiesta un fenómeno. Se calcula mediante estimadores estadísticos, como el riesgo relativo (RR), la *odds ratio* (OR) o la *hazard ratio* (HR). En todo caso, deben identificarse el diseño de los estudios a incluir en el metaanálisis y la medida de efecto utilizada en ellos, ya que habitualmente será la misma con la que se calculará el efecto combinado o *pooled estimate*. Esta medida del efecto combinado obtenida habrá que evaluarla junto con su respectivo intervalo de confianza para determinar si resulta estadísticamente significativa. Para determinar esto último se comprobará si el efecto neutro (un valor de RR, OR o HR igual a 1) está incluido en el respectivo intervalo de confianza (3,12,13). Para obtener esta medida del efecto combinado, los resultados de los estudios individuales son ponderados en función de su precisión con el uso de modelos estadísticos. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que la elección del modelo a emplear dependerá fundamentalmente de la valoración de la hipótesis de homogeneidad de efectos entre los resultados de los estudios individuales que hemos incluido en el metaanálisis (3).

### ¿Qué es un *forest plot* y qué elementos contiene?

La representación gráfica de los resultados del metaanálisis se hace en un *forest plot* o «blobograma». En este tipo de gráfico se listan los estudios individuales en el eje vertical, a menudo en orden cronológico, identificados por el apellido del primer autor y el año de realización o publicación. En una columna paralela a este listado se incluye la medida del efecto del tratamiento/intervención de cada uno de ellos con sus intervalos de confianza respectivos. En el eje horizontal se representan las estimaciones puntuales de cada estudio mediante un cuadrado cuyo tamaño es proporcional al peso del estudio en la estimación combinada. Además, se representan los intervalos de confianza mediante líneas horizontales a ambos lados de cada cuadrado. La representación del efecto combinado se hace con un diamante en la base de este *forest plot*, que se sitúa debajo de la representación gráfica del efecto de los estudios incluidos. El centro del diamante representa el resultado combinado y sus extremos indican el intervalo de confianza. El *forest plot* permite al lector, entre otras cosas, ver la tendencia de los resultados individuales de cada estudio y evaluar visualmente la heterogeneidad de los estudios (2).

### ¿En qué consiste la heterogeneidad estadística de un metaanálisis?

En todo metaanálisis debe valorarse si los efectos de los tratamientos de los estudios son homogéneos entre sí (difieren sólo por error de muestreo o aleatorio), o si por el contrario existe más heterogeneidad entre ellos de la que puede explicarse por el azar. Asimismo, hay que distinguir los diferentes tipos de heterogeneidad (12,13):

- Heterogeneidad clínica, es decir, la variabilidad en las características de los sujetos de estudio, los tratamientos y los resultados estudiados.
- Heterogeneidad metodológica, es decir, la variabilidad tanto en el diseño (aleatorización, cegamiento, etc.) como en la presencia de posibles sesgos.
- Heterogeneidad estadística, es decir, la variabilidad en las medidas de los efectos de los tratamientos que se evalúan en diferentes estudios, que puede ser consecuencia de las heterogeneidades previamente descritas.

Por todo lo expuesto, y como prácticamente en todo metaanálisis siempre existirá heterogeneidad clínica o metodológica, la heterogeneidad es-

tadística es inevitable. Así, una prueba estadística de heterogeneidad no debería condicionar totalmente la selección del modelo de análisis (12).

### **¿Cuáles son los métodos más utilizados para identificar y cuantificar la heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos en el metaanálisis?**

Entre los métodos más utilizados para identificar y cuantificar la heterogeneidad estadística entre los estudios tenemos la Q de Cochran. Esta prueba, sin embargo, tiene baja potencia estadística, lo que quiere decir que puede no detectar la heterogeneidad cuando hay pocos estudios incluidos en el metaanálisis. Por ello se recomienda complementar la información respecto a la heterogeneidad estadística utilizando el índice de heterogeneidad ( $I^2$ ), que cuantifica el porcentaje de la variabilidad total en la estimación del efecto que puede atribuirse a la variabilidad entre estudios. Habitualmente se utilizan valores arbitrarios de  $I^2$ , como los percentiles (25%, 50%, 75%) para clasificar la magnitud de la heterogeneidad en baja, moderada o alta. Si al utilizar este índice no se establece una heterogeneidad elevada, es posible decidir obtener un efecto combinado a través del modelo de efectos fijos (12).

En el caso de que la prueba Q de heterogeneidad sea estadísticamente significativa, o de que el valor del índice  $I^2$  sea elevado, hay que intentar explicar las características diferenciales de los estudios incluidos en el metaanálisis que pueden estar causando esta heterogeneidad estadística. Las razones más habituales son las diferencias entre pacientes, intervenciones o medidas de resultados, así como la calidad individual de los estudios incluidos (1,12).

### **¿Cuáles son los criterios a seguir para elegir entre un modelo de efectos fijos o un modelo de efectos aleatorios?**

Algunas de las limitaciones de los metaanálisis son consecuencia de no haber utilizado los métodos estadísticos adecuados y no haber interpretado cuidadosamente los resultados obtenidos. Por este motivo es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones al realizar un metaanálisis (12,14):

- Existe consenso en cuanto a que es preferible utilizar los intervalos de confianza más que los valores p, pero en la mayoría de los estudios se combinan ambas estimaciones.

- Suele asumirse que el efecto de la exposición es constante en todos los estudios o que presenta una distribución al azar. En este último caso se recomienda utilizar un modelo de efectos aleatorios. Este método permite la variabilidad entre estudios y tiene en cuenta la heterogeneidad estadística.
- La elección de un modelo determinado para estimar la medida de asociación entre la exposición y el efecto repercutirá en el valor global de significación estadística.

En el modelo de efectos fijos se asume que los estudios incluidos en el metaanálisis están estimando un único y común efecto poblacional, por lo que la variabilidad presente se debe al azar. Es decir, sólo existe variabilidad intraestudio, determinada por el tamaño del estudio y por su propia varianza (12).

Por otra parte, el modelo de efectos aleatorios asume que los estudios estiman una distribución de efectos en la población, y que los efectos subyacentes siguen una distribución normal con una media y varianzas fijas; es decir, que el efecto individual de cada estudio estima un efecto poblacional diferente. El modelo de efectos aleatorios considera dos fuentes de variabilidad: intraestudio (similar al modelo de efectos fijos) e interestudio (desviación de cada estudio respecto al tamaño del efecto promedio). Por tanto, la interpretación de los resultados resultaría diferente según el modelo utilizado: en el caso del modelo de efectos fijos, sólo será posible generalizar los resultados del metaanálisis a una población de estudios de características idénticas a las de los estudios incluidos; por el contrario, empleando el modelo de efectos aleatorios, los resultados pueden generalizarse a una población más amplia y heterogénea de estudios con características no necesariamente idénticas (1,14).

Hay que tener en cuenta que, bajo el modelo de efectos aleatorios, la varianza de error para cada estudio incluido en el metaanálisis resultaría mayor, y el peso de cada estudio sería menor que bajo el modelo de efectos fijos. Como los pesos asignados a los estudios resultan diferentes con los dos modelos, esto conlleva que la estimación del efecto combinado también sea diferente. Es así que, en el modelo de efectos aleatorios, los pesos relativos asignados a cada estudio estarán más balanceados respecto al modelo de efectos fijos. Concretamente esto significa que con el modelo de efectos aleatorios se ponderan menos los estudios más grandes, con lo que estos influyen menos en el resultado final, mientras que



los estudios pequeños aumentan su influencia, a diferencia de lo que se sucede en el modelo de efectos fijos (12,14). En conclusión, si en un estudio grande encontramos que un tratamiento o intervención específicos presentan un efecto importante, esto se reflejará también en el efecto combinado que obtengamos bajo el modelo de efectos fijos (que pondera más los estudios grandes que el modelo de efectos aleatorios, en el que tendría menor impacto). De manera análoga, si un estudio pequeño mostrara que un tratamiento o intervención específicos tienen un efecto importante, esto también se reflejaría en el efecto combinado obtenido con el modelo de efectos aleatorios (que pondera más los estudios pequeños que el modelo de efectos fijos, en el cual este estudio pequeño tendría menor impacto) (14).

El modelo de efectos aleatorios puede considerarse más realista que el modelo de efectos fijos, porque no obliga a que la variabilidad entre estudios sea nula. Sin embargo, tiene una limitación importante que debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados, y es que termina por dar menos peso en el resultado a los estudios más grandes, que son los que brindan resultados más precisos debido al mayor número de participantes (12).

## LECTURA CRÍTICA DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA O DE UN METAANÁLISIS

### ¿Dónde pueden encontrarse revisiones sistemáticas y metaanálisis?

En las siguientes páginas web pueden encontrarse revisiones sistemáticas y metaanálisis:

- PubMed Clinical Queries (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical>): revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, revisiones tradicionales, etc., agrupadas en la sección *Systematic Reviews*. Es una herramienta que filtra los resultados de la búsqueda en PubMed para seleccionar este tipo de artículos.
- TRIP (Turning Research Into Practice) Database (<https://www.tripdatabase.com/>): un gran recurso para poner en práctica la medicina basada en la evidencia. Se trata de un metabuscador que ofrece todos los resultados etiquetados según el tipo de evidencia que proporciona, el país de procedencia, etc.

- La Biblioteca Cochrane Plus (<http://www.biblioteca-cochrane.com/>): ofrece el acceso a las versiones traducidas al español de las revisiones Cochrane, a las versiones inglesas de aquellas revisiones que aún no se han traducido y también a The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); todo ello de forma gratuita en el territorio español gracias a la suscripción del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>): era una de las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York. Hasta diciembre de 2014 incorporaba referencias bibliográficas de revisiones sistemáticas, y además ofrecía extensos resúmenes de ellas realizados por revisores independientes. Aún puede accederse a todo su archivo, pero no se actualiza desde diciembre de 2014 por haber terminado la financiación de este proyecto por parte del National Institute for Health Research.
- Systematic Review Data Repository (<http://srd.r.ahrq.gov/>): se trata de un almacén abierto de datos de revisiones sistemáticas, patrocinado por la Agency for Healthcare Research and Quality. Desgraciadamente, en el momento de escribir estas líneas, no incluye ninguna revisión sistemática sobre vacunas.
- Campbell Collaboration (<http://www.campbellcollaboration.org/>): se trata de una red internacional de investigación que produce revisiones sistemáticas sobre el efecto de intervenciones sociales en justicia, educación, desarrollo internacional y bienestar social. Ponemos este ejemplo para demostrar que no sólo se hacen revisiones sistemáticas sobre temas médicos.

### **¿Cómo se evalúa la calidad de una revisión sistemática o de un metaanálisis?**

Existen varias herramientas para valorar la calidad metodológica de una revisión sistemática o de un metaanálisis, por ejemplo los criterios de Oxman et al. (15). Entre estos instrumentos se encuentra también el cuestionario AMSTAR (<http://amstar.ca/>) (16), una lista de comprobación compuesta por 11 ítems (Tabla 3) que ha sido sometida a un proceso de validación formal y ha mostrado tener una reproducibilidad y una fiabilidad adecuadas (17).

**Tabla 3. Traducción al español de la lista de comprobación AMSTAR.**

<p><b>1. ¿Se estableció a priori el diseño del estudio?</b> La pregunta de la investigación y los criterios de inclusión deberían establecerse antes de llevar a cabo la revisión.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>2. ¿Se realizó por duplicado la selección de los estudios y la extracción de los datos?</b> La selección de los estudios y la extracción de los datos deberían realizarse de forma independiente por dos personas como mínimo. Debería haber un procedimiento de consenso para resolver las discrepancias entre los revisores.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura?</b> La búsqueda bibliográfica debería realizarse como mínimo en dos bases de datos electrónicas. El informe debería incluir los años y las bases de datos electrónicas utilizadas (p. ej., Cochrane Central, EMBASE y MEDLINE). Deberían proporcionarse las palabras clave o los términos MESH usados, y la estrategia de búsqueda empleada siempre que sea posible. Todas las búsquedas realizadas deberían completarse mediante la consulta de publicaciones actualizadas, revisiones, libros de texto, registros especializados o expertos en el campo de estudio de interés, y la revisión de las referencias bibliográficas de los estudios encontrados.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>4. ¿Se utilizó el estado de publicación (i.e., literatura gris) como criterio de inclusión?</b> Los autores deberían declarar que buscaron estudios sin tener en cuenta su estado de publicación (i.e., buscaron estudios no publicados). Los autores deberían declarar si excluyeron estudios basándose en su estado de publicación, el idioma en que estaban escritos, etc.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>5. ¿Se proporcionó la lista de los estudios incluidos y excluidos?</b> Los autores deberían proporcionar una lista de los estudios incluidos y excluidos.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>6. ¿Se describieron las características de los estudios incluidos?</b> Los datos de los estudios primarios sobre los participantes, las intervenciones y los resultados deberían presentarse de forma global, como una tabla. Debería proporcionarse la variedad de las características incluidas en los estudios analizados (p. ej., edad, raza, sexo, estado de la enfermedad, duración, gravedad, otras patologías o información socioeconómica relevante).</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?</b> Los métodos de evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos deberían proporcionarse a priori (p. ej., si el autor decidió utilizar como criterios de inclusión de los estudios de efectividad la aleatorización, el doble ciego, el control con placebo o la ocultación de la asignación de la intervención); para otros tipos de estudios serían relevantes otros criterios alternativos.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad científica de los estudios incluidos en la elaboración de las conclusiones?</b> Los resultados de la evaluación del rigor metodológico y de la calidad científica deberían tenerse en cuenta en el análisis y las conclusiones de la revisión, y exponerse explícitamente al formular recomendaciones.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>9. ¿Eran apropiados los métodos usados para combinar los resultados de los estudios primarios?</b> Debería llevarse a cabo una prueba estadística (i.e., prueba de ji al cuadrado de homogeneidad, I<sup>2</sup>) para evaluar la homogeneidad de los resultados de los estudios y asegurar que son combinables en una única medida de resultado. Si se detecta la presencia de heterogeneidad, debería utilizarse un modelo de «efectos aleatorios» al realizar el metaanálisis, o debería tenerse en cuenta la pertinencia clínica de combinar los resultados (i.e., ¿es adecuado combinarlos?).</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>

**Tabla 3. Traducción al español de la lista de comprobación AMSTAR. (Continuación.)**

<p><b>10. ¿Se evaluó la probabilidad del sesgo de publicación?</b> La evaluación del sesgo de publicación debería incluir una combinación de herramientas gráficas (p. ej., gráfico de embudo) o pruebas estadísticas (p. ej., prueba de regresión de Egger).</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<p><b>11. ¿Se declaró el conflicto de intereses?</b> Las posibles fuentes de financiación deberían reconocerse claramente tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos.</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

## BIBLIOGRAFÍA

- Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2005;90:845-8.
- Feldstein DA. Clinician's guide to systematic reviews and meta-analyses. *WMJ*. 2005;104:25-9.
- Egger M, Smith D, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997;315:1533-7.
- Leibovici L, Falagas ME. Systematic reviews and meta-analyses in infectious diseases: how are they done and what are their strengths and limitations? *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:181-94.
- Leibovici L, Reeves D. Systematic reviews and meta-analyses in *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56:804.
- Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2010.
- Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 2005;90:837-40.
- Ndiaye SM, Hopkins DP, Smith SJ, Hinman AR, Briss PA; Task Force on Community Preventive Services. Methods for conducting systematic reviews of targeted vaccination strategies for the guide to community preventive services. *Am J Prev Med*. 2005;28 (5 Suppl):238-47.
- Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med*. 2014;12:244.
- Higgins JPT, Green S, editores. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Versión 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: [http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Manual\\_Cochrane\\_510.pdf](http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Manual_Cochrane_510.pdf)
- Grade Working Group [Internet]. 2014. Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. (Consultado el 23 de marzo de 2015.) Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- Catalá-López F, Tobias A. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, heterogeneidad e intervalos de predicción. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:270-4.
- Barza M, Trikalinos TA, Lau J. Statistical considerations in meta-analysis. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:195-210.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010;1:97-111.

15. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272:1367-71.
16. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
17. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1013-20.

---

**Historia de la vacunología.  
Se publicaba hace 60 años  
y hace 33 años**

---



## Presentación

Hace unos meses nos vimos sorprendidos por una alarmante noticia: el 29 de mayo, el Servicio de Alertas de Cataluña comunicó un posible caso de difteria en un niño de 6 años de edad residente en Olot. El niño no estaba vacunado e inició síntomas el 25 de mayo, con un cuadro de malestar general, cefalea, odinofagia y fiebre. El día 27 ingresó en el Hospital de Olot con una amigdalitis con placas pseudomembranosas que sangraban con facilidad y que impedían la deglución. Las muestras analizadas descartaron los diagnósticos de amigdalitis estreptocócica y de mononucleosis infecciosa. El día 29 se recogieron muestras de membranas y frotis nasofaríngeo, y se enviaron al Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda (Madrid), que el día 30 informó de que la muestra de nasofaringe dio positiva para *Corynebacterium diphtheriae* potencialmente toxigénico. Ese mismo día el enfermo fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos pediátrica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona, en estado grave. El paciente falleció a causa de complicaciones cardíacas, renales y neurológicas de la difteria, en una situación de fallo multiorgánico, el día 27 de junio.

El último caso de difteria en España se había diagnosticado en 1986. Esta enfermedad ha sido olvidada por muchos, pero no por todos, porque sabemos que puede reaparecer cuando el microorganismo llega a un lugar donde hay bolsas de susceptibles (personas no vacunadas), lo que hoy se ve favorecido por la globalización y la movilidad de la población. En cambio, la persona vacunada puede infectarse, es decir, colonizarse en la nasofaringe, pero no enfermar.



De la reemergencia de algunas enfermedades inmunoprevenibles tenemos una amplia experiencia con los brotes de sarampión ocurridos en esta última década en áreas donde ya se había eliminado el sarampión autóctono.

Otra enfermedad que debe preocuparnos es la poliomielitis: el pasado 1 de septiembre, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó la detección de dos casos en Ucrania, en una zona fronteriza con Rumanía, Eslovaquia, Hungría y Polonia. La OMS estima que el riesgo de diseminación de la enfermedad fuera de las fronteras de Ucrania es bajo, pero advierte a los países vecinos y a aquellos que reciben o envían a viajeros a la zona afectada para que refuercen las medidas de vigilancia de la parálisis flácida y mantengan coberturas vacunales elevadas de manera uniforme.

Debido a la reemergencia de la difteria en España, nos ha parecido conveniente reproducir en *Vacunas 2015* dos artículos sobre esta enfermedad:

- *Difteria*, del doctor Agustín Pérez Soler, prestigioso pediatra barcelonés, que corresponde a un capítulo del excelente *Tratado de enfermedades infecciosas en la infancia* del doctor Josep M<sup>a</sup> Sala i Ginabreda, publicado hace ahora 60 años, en 1955.
- *Difteria amigdalara. A propósito de dos casos observados en 1979*, de F.A. Moraga Llop, J.L. Alonso Pizarro, J. Cros Pujol, M. Boronat Rom y A. Edo Martínez, publicado en 1982 en el *Butlletí de la Societat Catalana de Pediatria*, que fueron de los últimos casos observados en Cataluña.

Queremos recordar que en esta sección de *Historia de la vacunología* ya se reprodujeron dos artículos sobre la difteria hace unos años: en *Vacunas 2007* se incluyó *Lucha contra la difteria en Cataluña. Diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la difteria*, del doctor August Brossa, ex presidente de la Societat Catalana de Pediatria, que es un opúsculo publicado por esta sociedad en 1932; y en *Vacunas 2009* apareció el capítulo *Profilaxis de la difteria* que pertenece a la monografía *Diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la difteria*, del doctor Josep M<sup>a</sup> Sala i Ginabreda, ex presidente de la Societat Catalana de Pediatria, de la *Colección Española de Monografías Médicas*, de 1942.

El gran éxito de las vacunas ha hecho que las personas, sobre todo las jóvenes, se olviden de estas enfermedades que no han visto y que aparentemente están eliminadas, sin pensar que ellas nunca se olvidan de nosotros y reemergen a la menor oportunidad cuando, como ha sucedido

ahora con la difteria, hay personas susceptibles. De ahí la importancia de continuar con la vacunación sistemática en la edad pediátrica y luego con las revacunaciones en el adulto.

Fernando A. Moraga Llop  
*Presidente de la Societat Catalana de Pediatria, Barcelona*



## CAPÍTULO XXXIII

**Difteria**

Dr. PÉREZ SOLER

*Médico Paucicultor (Barcelona)***DEFINICIÓN**

Enfermedad infecciosa producida por diversas razas de la especie *Corynebacterium diphtheriae*; caracterizada en clínica por una lesión local que, por regla general, asienta en las vías aérea y digestiva superiores, en la que aparecen *pseudomembranas fibrinosas* muy adherentes y muy coherentes que cuando afectan a la laringe pueden comprometer intensamente la respiración, y por manifestaciones a distancia, a veces gravísimas, consecutivas a la acción de la toxina absorbida y difundida de una manera especial sobre el sistema vascular, el sistema nervioso y el riñón. La terapéutica pronta y suficiente con el suero antidiftérico constituye una medida eficaz para evitar tales contingencias, aunque en algunos casos muy tóxicos el resultado sea nulo. Las medidas profilácticas, sobre todo mediante la vacuna antidiftérica, constituyen probablemente el factor principal en el descenso de la morbilidad, mortalidad y letalidad por esta enfermedad que se observa desde el comienzo del presente siglo.

**HISTORIA**

Los primeros datos sobre la existencia de afecciones de las tonsilas que amenazan la vida se deben a HIPÓCRATES. ANTEO DE CAPADOCIA (siglo II a. J.) describe una afección de las tonsilas, muy frecuente en Siria y Egipto, la *díscra siríaca*, que puede ser anodina o tener carácter necrótico y que cuando se extiende al pecho mata el mismo día por asfixia. Más tarde ANTEO DE AMIDAS señala que aquella díscra afecta sobre todo a niños y, después de algún tiempo de haber curado, puede dejar parálisis de la deglución.

Durante los siglos V a XVII se habla de la enfermedad de una manera imprecisa, señalándose su forma epidémica. Son los autores españoles del siglo XVII (VILLA REAL, FORTUCHA, HERRERA y otros) los que llaman la atención de una manera especial e insisten sobre el "morbo sofocante" o "gürrotillo". Junto con los autores italianos dan un gran avance al conocimiento de la enfermedad: la contagiosidad, el predominio de la afección en los niños pequeños y el diagnóstico diferencial con la angina banal, son hechos que dejan bien establecidos. Por esta época se recomienda la laringo y traqueotomía para los casos de asfixia y los nombres de DOMINGO VIGO, ARCONA y ANTONIO DE VIANA van unidos a la operación que ha salvado tantas vidas infantiles.

En el siglo XVIII parece que la enfermedad tiende a disminuir en Europa, pero aparece en otros países allende el Atlántico. A mediados de este siglo se publica el libro del escocés HORN sobre el "crup", basándose en estudios autópsicos para la descripción de la estenosis laringea. Uno de los sobrinos de Napoleón I falleció a causa de crup y el emperador, para estimular su estudio, otorgó un premio de 12 000 francos al mejor trabajo sobre esta afección.

A principios del siglo XIX (1821) aparece el trabajo fundamental de BERONSSAU en el que se asigna al proceso el nombre de "Diphtheritis" (diphte = membrana). Precisa el cuadro clínico de la enfermedad, describe la difteria nasal, la cutánea y la del conducto auditivo externo y diferencia la difteria de la escarlatina. El nombre de diphtheritis fué cambiado más tarde por TROUSSAU por el de difteria. Este autor añadió a la descripción de BERONSSAU, la albuminuria y la afección del corazón.

A mediados del siglo XIX, la difteria, que constituía una enfermedad epidémica, se convierte en pandémica, asolando intensamente la mayoría de los países de Europa: Francia, España, Portugal, Italia, etc. La letalidad es tan elevada que en Italia, según cifras oficiales, alcanza el 50 % (SCAMANI).

El carácter contagioso de la enfermedad motiva el que, siguiendo las ideas de PASTEUR, se atribuya a un agente infeccioso. Se piensa en diversos cocos, parásitos, hongos, etc., hasta que KLUM (1880) descubre un bacilo en las membranas; cuatro años más tarde, LÖFFLER logra cultivarlo. Desde entonces queda bien establecido que el agente productor de la enfermedad es el bacilo de Klebs-Löffler.

El descubrimiento de la toxina por ROUX y YERSIN (1885) significó un paso importantísimo por el camino que conduce al conocimiento de la patogénesis diftérica.

El año 1894 es un año estelar en la historia de la difteria; durante su curso, E. von BEHRING descubre el medio para tratarla eficazmente: el suero antidiftérico. Al año siguiente O'DWYER da adecuada y práctica realización a la idea de BOUCHOUR, quien en 1897 había intentado de una manera sencilla y un tanto grosera a los niños afectos de difteria laríngea, evitando así la traqueotomía que, si bien salvaba al niño del inminente peligro de la asfixia, le disponía a gravísimas neumonías.

Hasta aquí todo cuanto se había hecho en la lucha contra la difteria era diagnóstica y tratarla. Pero desde los comienzos del siglo actual esta actuación se amplía a un punto todavía más ambicioso: prevenirla. Con el empleo de las mezclas de toxina-antitoxina por T. SMITH, en 1907, se inicia una carrera vertiginosa en la eficacia de la profilaxis diftérica que, con la anatoxina de RAMON y los toxoides precipitados y, finalmente, en nuestros días, con otras asociaciones vacunales, antitosferinaosa y antitoxínica sobre todo, consigue una gran disminución del morbo. El descenso de la morbilidad diftérica en lo que va de siglo reconoce, al parecer, como causa la extensa e intensa aplicación de la vacuna.

Sin embargo, queda aún un terrible escollo por vencer: el pavoroso problema de la difteria maligna.

Los antibióticos, que in vitro son muy activos frente al bacilo diftérico, no han demostrado más que una limitada eficacia en el tratamiento de la infección diftérica, de tal manera que, hasta el momento presente, sólo pueden ser considerados como colaboradores de la antitoxina.

## ETIOLOGÍA

El germen productor es el *Corynebacterium diphteriae*. Pero hay que hablar de bacilos diftéricos, pues existen diversos tipos, diferenciables desde el punto de vista biológico y patogénico. El género *Corynebacterium* está constituido, como su etimología indica, por bacilos en forma de bastón recto o algo curvado, con tendencia a la producción de terminaciones en forma de maza; se agrupan de una manera muy característica en empalizada o en forma de Y, V o L, como letras chinas; son grampositivos, pero la coloración no es uniforme debido a la presencia de granulaciones o segmentos de distinta capacidad o afinidad colorante; inmóviles, sin cápsula y sin formación de esporos.

## BIOLOGÍA

Es un germen aerobio que resiste bastante al calor y al frío. Se conserva aún vivo en las membranas de 14 días. ROOS ha comprobado que el bacilo diftérico tiene una supervivencia de 37 días, mantenido a 37°.



**Morfología y constitución del bacilo.** — Al conocimiento de la estructura del bacilo han contribuido mucho los análisis estructurales roentgenológicos de MORTON y ANDERSEN (1941) y de LEMMKE y LUCK (1950). Los bacilos procedentes de medios de cultivo con telurito muestran a dicho examen un claro diagrama telurítico, del que debe deducirse que el telurito ha penetrado en forma cristalina dentro del bacilo. Los estudios de WINKLER y KÜNING con el microscopio electrónico lo han confirmado. Los cristales de telurito se disponen en forma de agujas y de una manera irregular. Si se disuelven los granos polares, queda en su lugar un vacío. Según WINKLER los corpúsculos polares, que han sido asimilados a los cuerpos de volutina (por semejanza a los corpúsculos del *Spirillum volutans*) están constituidos por un compuesto cálcico del ácido nucleico.

**Características tintóreas.** — Es un bacilo grampositivo, pero débilmente, lo cual es muy característico y lo diferencia del *b. pseudodiftérico* (CONYX, HOFFMANN). Esta coloración o la simple con azul de metileno, pose ya de manifiesto la presencia de partículas más coloreadas, que se disponen de preferencia hacia los extremos; son los característicos corpúsculos polares de Babes-Ernst que resaltan aún de una manera más patente con la coloración de Neisser.

**Características culturales.** — Durante muchos años el primitivo medio de Löffler con suero sanguíneo coagulado en placa, ha sido el procedimiento universal de su cultivo. La introducción de los medios con telurito (CUNNING y TROCH, en 1912) representó un considerable avance. El telurito es absorbido por los bacilos diftéricos y se producen colonias negras bien distintas; además, el telurito inhibe el crecimiento de la flora de acompañamiento. Diversas modalidades de este medio han sido ideadas por ARZANOS y colaboradores (agar-telurito-chocolate) y por CLAUSSIN (suero-telurito-glicerina). Basados en las investigaciones de BRANT sobre el metabolismo, MÜLLER y MÜLLER (1946) han ideado un medio a base de una mezcla de agar, caseína, ácidos amínicos, sales minerales, telurito sódico, suero, lactato sódico, ácido pantoténico, calcio, hidrolizados de caseína y alcohol.

Los bacilos diftéricos crecen en 24-48 horas en agar-sangre, con una pequeña zona de hemólisis alrededor de las colonias. Producen una sustancia amarillenta: la flavina. Algunos suelen producir porfirina cuando se cultivan en medio líquido. Los estudios cromatográficos y espectroscópicos de CROWE y WALKER demostraron que los pigmentos sintetizados por los bacilos muestran una gran semejanza con las pterinas. Reducen los nitratos a nitritos sin producción de indol.

**Producción de toxinas.** — El bacilo diftérico cultivado en medio líquido elabora habitualmente una toxina que puede extraerse simplemente con agua. El descubrimiento de ella se debe a ROUX y YERSIN y ha sido motivo de considerables estudios. Estos autores consideran a la toxina diftérica como una exotoxina. MÜLLER y colaboradores han podido obtener la toxina del bacilo diftérico cultivándolo en un medio sintético cuyas sustancias tenían un peso molecular que no excede del de los ácidos amínicos.

Sin embargo, además de esta exotoxina, dentro de los bacilos quedan aún toxinas que pueden ponerse de manifiesto una vez muertos (PRIGDE). Según PROBSCHKE y colaboradores, en determinadas razas de bacilos se encuentran también endotoxinas. Con procedimientos de inmunización en conejos, estos autores han podido demostrar que la endotoxina no es igual a la exotoxina. Los animales continúan siendo Shick positivos y no presentan ni aglutininas ni antitoxinas.

O'Meara, en 1940, descubrió, según parece, una nueva exotoxina del bacilo diftérico, que SCHMIDT también admite y que llama toxina B en oposición a la toxina A, la exotoxina clásica. Tratando un cultivo de 48 horas de determinadas cepas del bacilo diftérico gravis con una solución de ClNa se obtiene un veneno capilar que refuerza la acción de la toxina de ROUX y YERSIN. Inmedia-

tamente después de inyectada en el dermis del cobaya da lugar a edema, lo cual no produce nunca la inyección de toxina procedente de un cultivo en caldo de la cepa Park-Williams VIII, cepa que se emplea para la elaboración de la toxina que inyectada al caballo, da origen a los sueros antidiftéricos usados en terapéutica (toxina standard). Según O'MEARA, determinadas cepas de bacilo diftérico elaboran mucha toxina B y poca A, mientras que otras, precisamente las que con más frecuencia originan los casos de difteria, apenas elaboran toxina B.

Sin embargo, la producción de toxinas no depende únicamente de la raza del bacilo, sino también de las características del medio de cultivo, en particular de su concentración en hierro. Si existe en el medio un déficit de hierro no se produce toxina. La cantidad necesaria de metal inorgánico para inducir la formación de toxina es la de 12 gammas %; el doble de esta cifra reduce la cantidad de toxina producida a  $\frac{1}{2}$ . Si la concentración de Fe es mayor se inhibe la producción de toxina.

El papel que el Fe desempeña en el metabolismo del bacilo es interpretado por PAPPENHEIMER y HENDEE en el sentido de que el bacilo unifica el Fe, la toxina y una porfirina para producir un enzima. Si falta el Fe aparecen libres la toxina y la porfirina que no son empleadas en el medio de cultivo. Tal hipotético enzima sería una sucinatoxidasa.

La producción de toxina depende asimismo del pH del medio. El óptimo fluctúa entre 7,5 y 8,2. Por encima y por debajo el bacilo continúa prosperando, pero se interrumpe la producción de toxina.

Las características fisicoquímicas de la toxina son las siguientes: es una proteína coagulable por el calor con un peso molecular aproximado de 72.000 y que contiene un 16 % de N y un 0,75 % de S; un 9 % de tirosina y un 1,4 % de triptófano. La toxina es inestable y fácilmente destruíble por el calentamiento a más de 60°, por la luz y por la oxidación. Un miligramo de toxina contiene 10.000 DLM.

La toxina diftérica es un veneno para el hombre, conejo, cobayo, gato, perro y caballo. La rata y el ratón son relativamente insensibles. Administrada por vía oral no es tóxica, pero por vía parenteral ejerce una acción perniciosa con especial afinidad por el sistema nervioso (especialmente el vago, frénico, nervios craneales y periféricos), el corazón, en particular el sistema de conducción, las suprarrenales (con producción de hemorragias en la medular y cortical del cobayo) y para el cerebro y médula del hombre. Desde el punto de vista farmacológico la intoxicación aguda por la toxina diftérica puede ser considerada como una parálisis del sistema colinérgico (STRAUB).

**Diferentes razas de bacilos diftéricos.** — Las investigaciones de McLEOD, corroboradas y ampliadas por otros autores, han demostrado que la especie *C. diptheriae* está constituida por varias razas que pueden diferenciarse desde los puntos de vista morfológico, cultural, serológico y epidemiológico y cada una de ellas presenta también características determinadas en su patogénesis. Por su capacidad patógena los bacilos diftéricos se consideran divididos en tres grupos: *gravis*, *intermedius* y *mitis*. Las características de cada uno de estos grupos viene esquematizada en el siguiente cuadro de ZIMMER:

## DIFTERIA

559

	MITIS	GRAVIS	INTERMEDIUS
Morfología.	Bacilos largos con gránulos metacromáticos 80 % típicos.	Cortos, regularmente coloreados 30-60 % típicos.	Largos, en forma de bastones, con terminaciones en masa. 80 % típicos.
Formas de crecimiento en agar-sangre calentada.	Colonias de mediano tamaño, mucosas, húmedas, convexas, semiopacas, brillantes.	Anchas, llanas, secas, mates, opacas.	Muy pequeñas, llanas, delgadas, secas, ligeramente verdosa.
Idem en sangre o telurito-suro.	Las mismas, pero negro-brillantes.	Las mismas, pero oscuras, negras, con bandas radiadas.	Las mismas, pero con centros elevados, grises u oscuros (nódulos).
Consistencia de las colonias.	Blandas, se doblan con la aguja.	Se rompen.	Entre las de mitis y gravis.
Crecimiento en caldo.	Primero suspensión homogénea, luego película blanda.	Películas como escamas o granuladas con peso.	Enturbiamiento pulverulento muy fino con sedimento.
Hemólisis en las placas de agar - sangre.	Hemolítico.	Variable.	No hemolítico.
Fermentación del almidón y glucógeno.	Negativo.	Positivo.	Negativo.
Patógeno para el cobaya.	10-20 % no son patógenos para el cobaya, pero sí para el ratón.	Son raras las especies no patógenas. Menos patógenas para el ratón.	10 % no son patógenas para el cobaya. Sólo muy pocos patógenos para el ratón.
Propiedades antigénicas y variedades.	Por lo menos 5 tipos son diferenciables.	Por lo menos 5 tipos son diferenciables por la aglutinación. El tipo I y el II dan colonias en forma de margarita.	2 tipos con antígenos específicos

Las formas clínicas que usualmente provocan estos tipos de bacilos son:

—mitis .....	difteria localizada
—gravis .....	" maligna
—intermedius .....	" progresiva

Sin embargo, no se ha dicho aún la última palabra sobre esta interesantísima cuestión, ofreciendo todavía amplio terreno a futuras investigaciones.

**Bacilos pseudodiftéricos.** — Con este nombre se comprende un conjunto de bacilos constituido por diversas variedades del *Coryn. Hoffmannii*. Por la forma de crecimiento en los cultivos semeja el b. diftérico mitis; se diferencian varios tipos serológicos; no fermenta ningún azúcar y no produce toxinas. En tiempo pretérito fué muy discutida la cuestión de si el bacilo *hoffmannii* podría sufrir una mutación y convertirse en diftérico; esta idea está hoy abandonada.



En el grupo de pseudodiftéricos se incluyen también el bacilo de la xerosis, el *b. cutis* común (paradisentéricos) y aun otros bacilos capaces de producir infecciones generales, pero sin producción de toxinas (*Coryn. parvulus*, *acnes* o *oetrens*). El carácter común de todos los gérmenes pseudodiftéricos es su incapacidad para producir toxinas.

### EPIDEMIOLOGÍA

El conjunto de factores epidemiológicos, foco infeccioso, transmisión, puerta de entrada y condiciones de producción de la enfermedad, presenta características muy especiales en la difteria.

El foco infeccioso es el propio hombre, pues la difteria no se presenta espontáneamente en los animales. Y este foco infeccioso no es habitualmente el hombre enfermo sino el sano, es decir, el portador de bacilos. La difteria es, pues, desde este punto de vista, una de las típicas enfermedades en las que la propagación se hace por terceras personas y no de una manera accidental sino habitual; sobre todo ocurre así de una manera intensa en tiempo de epidemia. FRIEDMANN, en una epidemia de difteria ocurrida en Berlín en el año 1926, encontró que el 97,6 % de los casos habían sido ocasionados por portadores, en tanto que el número de casos que habían tenido su origen directamente en el enfermo, fué sólo del 2,4 %. Esto queda también confirmado por los "Heimkehrfälle", los cuales no son ni mucho menos tan frecuentes como en la eschriatina. Según WESCHERHARDT y PARG un 3 % de las personas que conviven con diftéricos enferman de difteria y un 12,1 % se hacen portadores de bacilos, cifra que puede elevarse hasta el 80 % (Voort) entre las personas más cercanas al enfermo. Con ello se tiene otra demostración de que los portadores son las fuentes más importantes de la infección.

En tiempos de epidemia la frecuencia de los portadores varía entre el 1 y el 5 %. Si se considera que la duración media de la capacidad de portador es de unos 10 días, se deduce, según cálculos de FRIEDMANN, que en un año la tercera parte de la población ha sido portadora y en tres años lo ha sido toda la población.

De lo que se acaba de indicar se deduce que la transmisión del bacilo se hace directamente de hombre a hombre, vehiculado el germen por gotitas de Flügge. También es posible el contagio indirecto por intermedio de los alimentos, objetos domésticos, etc., pues, como ya hemos dicho, el germen resiste bastante las inclemencias ambientales y puede vivir largo tiempo fuera del organismo. Sin embargo, según parece, este mecanismo de transmisión no es frecuente.

La puerta de entrada habitual del germen y el lugar de producción de lesiones son las mucosas de la parte superior del aparato digestivo y respiratorio. La aparición de la enfermedad depende del ataque del agente infeccioso y de la susceptibilidad del organismo. Pero antes de considerar cada uno de estos factores veamos cómo se comporta y cómo se ha comportado la enfermedad diftérica en relación con el espacio y con el tiempo.

La difteria es una infección propia de los países de latitud templada y, en menor proporción, de la fría, en los cuales se manifiesta como una endemia; es desconocida en los trópicos. Al mismo tiempo presenta una marcada influencia estacional, con un predominio evidente en el otoño e invierno, sobre todo en esta última estación. La influencia climática es tan evidente que se habla incluso de un "tiempo de estenosis", propio de los días con mucha niebla y con variación de la carga eléctrica del aire.

Además de esta fluctuación temporal estacional existe otra periódica, con oscilaciones marcadas de ascenso y descenso de la morbilidad que suelen durar años y que hacen aparecer a la enfermedad en forma de epidemias.

Epidemias de anginas malignas, de mal sofocante, etc., ocurrieron durante el siglo XVIII en diversos países de Europa: en 1744 en Inglaterra, en Holanda (1745), en Alemania (1752), en Suecia (1764), en América y en Suiza.

Hacia finales del siglo XVIII la difteria desapareció casi por completo de Europa y volvió algunas décadas después con mayor intensidad que antes. Una epidemia muy intensa sufrió Francia en 1825. En la segunda mitad del siglo XIX diversos países de Europa vivieron intensas epidemias: Alemania, Noruega, Suecia, Holanda, Francia, Hungría. Desde el comienzo del siglo actual ha ido desapareciendo esta forma epidémica intensa. Desde que la enfermedad fué mejor conocida (a partir de Базроулав) ha demostrado, pues, una típica conducta epidemiológica: conducta periódica, manifestándose en forma de epidemia para desaparecer después y reaparecer de nuevo al cabo de décadas.

La marcada disminución de la morbilidad y mortalidad que comenzó a finales del siglo pasado, ha continuado durante el presente, aunque interrumpida por exacerbaciones. La disminución de la letalidad ha sido también significativa, pero no siempre continuada, ya que incluso en algunos países ha aumentado, si bien es verdad de una manera transitoria.

En la mayoría de países de Europa que poseen datos concretos sobre estadísticas epidemiológicas (Alemania, Países Escandinavos, Holanda, Suiza e Islas Británicas (FRANCIA)) se observa que se han producido durante el siglo XX, tres fluctuaciones epidémicas: la 1.ª hacia finales de la primera guerra mundial, la 2.ª en los alrededores de 1930 y la 3.ª hacia el comienzo de la segunda guerra mundial.

Los motivos por los cuales aparecen las epidemias son todavía desconocidos. LADE, hace muchos años, los relacionó con el clima. WOLTER, con el clima, el suelo y, en particular, con las oscilaciones climáticas de Brückner. DE RUDDER admite que en los años en que hubo más difteria durante la segunda mitad del siglo pasado, se presentó un avance de las heladas y una mayor humedad del aire. Cómo actúan estos factores sobre el organismo humano y sobre el germen y de qué manera pueden desencadenar o frenar el morbo en el curso de las estaciones y de los años y siglos, son cuestiones que están aún por investigar.

A diferencia de los siglos precedentes, en los que la difteria siguió de una manera exclusiva las leyes naturales, en lo que va de siglo la epidemiología de la difteria ha sido influida también por factores artificiales. Hasta finales del siglo pasado faltó una terapéutica específica de la difteria y no era conocida tampoco la experiencia de la inmunización artificial. El suero antidiftérico se convierte en terapéutica habitual a comienzos del presente siglo; la vacunación es una medida aun más moderna y todavía hoy no está tan extendida como la sueroterapia. Con estos dos factores el curso de la difteria se ha visto influido de una manera marcada.

La seroterapia, al lado de otros factores, ha influido grandemente sobre la letalidad. Su valor queda, sin embargo, algo limitado con motivo de su escasa acción sobre la difteria maligna. La vacuna antidiftérica ha ejercido influencia especialmente sobre la morbilidad, pero también sobre la letalidad.

Las investigaciones sobre epidemiología de la difteria llevadas a cabo en Europa y en ciertos países de América (EE. UU. y Canadá) demuestran que la enfermedad considerada como flagelo ha descendido a un mínimo. No desaparecerá completamente, según HORTSMAN, pues siempre ofrecerá su holocausto en virtud de las condiciones de vida, de igual manera que el sarampión, la gripe, etc. y no desaparecerá sin más porque la higiene general de un país sea buena. Por ello DE RUDDER incluyó la difteria entre los "flagelos de la civilización".

Referente al papel preponderante que el germen por sí mismo desempeña en la producción de la enfermedad, podemos decir que un factor muy importante es el aumento de los contactos. Así se explica que la difteria sea más frecuente en la ciudad que en el campo, en los niños que tienen ocasión de convivir con más frecuencia en comunidad con otros niños y, sobre todo, en los que viven en hacinamiento. Esto explica que los niños que tienen una mayor relación social enfermen de difteria en edad más temprana que otros niños que presentan una menor relación con otros elementos humanos (fenómeno de precesión de DR. RUBENS). Las investigaciones de HOOGMOED, sin embargo, hacen pensar que el factor de más influencia en el fenómeno de precesión sería la densidad familiar, más que la densidad de población. La distinta virulencia del germen ha de ser también, lógicamente, de importancia capital, pero faltan datos extensos y concluyentes en este sentido. Igualmente ha de influir el tipo de bacilo que haya producido la infección (McLennan).

La disposición a padecer la difteria no es general como en el caso del sarampión. Por ello en la producción de la enfermedad no cuenta sólo la presencia del germen y la posibilidad de difusión del material infeccioso, sino sobre todo la susceptibilidad del individuo. Según GORREMAN el índice de contagiosidad de la difteria fluctúa entre 0,1 y 0,2, es decir, que de 100 personas expuestas al contagio enferman de 10 a 20 como máximo.

La difteria es una enfermedad que afecta con gran preponderancia a la edad infantil, aunque en lo que va de siglo se ha observado una tendencia progresivamente mayor a afectarse los niños mayores de la edad escolar y los adultos. Es decir, la difteria está demostrando una evidente patomorfosis. Los motivos principales a que se atribuye este cambio son la disminución de la propagación del bacilo y la vacunación de los niños en temprana edad.

A medida que aumenta la edad va disminuyendo la susceptibilidad. Y ello puede explicarse en virtud de una maduración de las defensas biológicas paralela al crecimiento del organismo o bien por la producción de una inmunización silenciosa en virtud de pequeños contactos repetidos con el germen.

Hemos pasado revista, pues, a una serie de factores que influyen en la producción de la enfermedad, tales como las condiciones meteorológicas, la edad, la densidad de población, la inmunización silenciosa, la inmunidad natural, los resultados de la vacunación y también la virulencia del germen, su capacidad de formación de toxinas y las propiedades especiales de los diversos tipos de bacilos. La acción conjunta de todos estos factores puede hacernos comprender muchas de las características epidemiológicas del morbo; pero aun existen algunas que dependen de factores desconocidos y para ellas se busca la explicación en las variaciones del "genio epidémico", expresión que engloba a este conjunto de factores ignorados.

### PATOGENIA

Las condiciones necesarias para que el germen implantado en el epitelio produzca la enfermedad, no están todavía del todo esclarecidas. Se conocen las exigidas en la experimentación para que se produzca la enfermedad en los animales. Pero no tenemos ninguna prueba de si tales condiciones se dan en la infección humana. El enfoque de la cuestión habrá que situarlo en la relación entre la virulencia del germen y la susceptibilidad del organismo.

A priori hay que insistir que la difteria, a diferencia de otras enfermedades infecciosas, es una típica enfermedad tóxica, con producción de una lesión en la puerta de entrada e invasión del organismo exclusivamente por las toxinas.



Esta concepción clásica continúa manteniéndose en vigor a pesar de que en los últimos años ha ganado adeptos la idea de la bacilemia diftérica previa con localización secundaria en las mucosas, desarrollada por GUNDEL y BREIN. Según esta teoría, los gérmenes ingresarían por las mucosas de la nariz y de la faringe y alcanzarían la circulación general a través de los vasos linfáticos y venosos; más tarde se produciría la afectación de las mucosas a la manera de una angina de eliminación. No obstante, la teoría de GUNDEL y BREIN sólo es aceptada por algunos autores.

Según SCHICK en el determinismo patogénico de la difteria figura en primer plano el contenido de antitoxina del suero. Los intentos de infección humana en voluntarios, llevados a cabo por GUTHRIE, MARSHALL, MOX aseveran esta concepción. Efectivamente, en 4 de ellos se consiguió que prendiera la enfermedad; en los otros 4 que no enfermaron existía antitoxina en su sangre. SCHICK acepta incluso que la producción de epidemias se explica por la disminución de dicho contenido en antitoxina. Esta teoría ha prevalecido durante muchos años, pues presenta la ventaja de ser sencilla, clara y lógica, aunque tiene también sus desventajas por fundamentarse en hechos experimentales. Sucintamente esta teoría reza así: "Las manifestaciones morbosas se deben a la toxina elaborada por el bacilo; la curación, es decir, el impedimento de que tales manifestaciones progresen, se debe a la neutralización de la toxina por la antitoxina".

El organismo susceptible es sensible a la toxina diftérica y reacciona a la inyección de ésta en la piel con un enrojecimiento cutáneo cuando la cantidad de antitoxina en su suero es menor de 0,03 U. por c. c. Una mayor cantidad de antitoxina impide la producción de la lesión reaccional, es decir, significa inmunidad. El problema de la patogénesis diftérica queda, pues, limitado, según SCHICK, a un problema de toxina-antitoxina. Veamos a continuación más pormenores referentes a este problema según las ideas de SCHICK:

a) **Prueba de Schick.** — Es una prueba cutánea sencilla y segura que indica con mucha exactitud la capacidad del organismo para neutralizar la toxina. Se inyectan por vía intradérmica, 0,1 - 0,2 c. c. de solución fisiológica conteniendo 1/50 D/L/M de toxina, en la cara anterior del antebrazo. Si el individuo es susceptible, dentro de las 24 horas se desarrolla ya una reacción inflamatoria con marcada infiltración, bien limitada de los tejidos circundantes, cuya intensidad va en aumento hasta las 48 horas; después va decreciendo y deja regularmente una pigmentación y descamación. La lectura de la reacción se hace a las 48 horas o mejor aun, más tarde, al 5.º día (ZIMMER). A veces la lectura de la reacción no es tan fácil puesto que una reacción positiva puede ser debida a las proteínas de los cuerpos bacterianos o del caldo de cultivo. De ahí la necesidad de practicar al mismo tiempo otra reacción con toxina calentada a 80° durante 5 minutos, con lo que queda destruída. De todas formas, las pararreacciones que se pueden producir con el control declinan ya a las 48 horas. Como hemos indicado la falta de reacción del organismo a la inyección cutánea de toxina significa que el contenido en antitoxina del suero es superior a 0,03 c. c. En lugar de la reacción intradérmica de Schick, otros autores emplean la entirreacción de Reh.

b) **Comportamiento de la reacción de Schick según la edad.** — En el recién nacido es negativa en el 84 %; disminuye luego rápidamente y hacia el final del primer año el número de schicknegativos alcanza el 10 %; los niños criados a pecho muestran una declinación menos marcada que los criados con biberón. Desde el año hasta los 7 años va aumentando el número de schicknegativos de tal manera que a dicha edad alcanza la cifra que tenía a los 6 meses.

A los 16 años el porcentaje de schicknegativos es del 85 %. Después de los 60 años disminuye otra vez.

El descenso del número de schick-negativos durante el primer año de la vida debe atribuirse a la disminución de los anticuerpos maternos. La madre y el hijo presentan la misma inmunidad en el momento de nacer: o tienen ambos antitoxina o les falta a los dos (HOVEN VAN GUENDEREN).

El aumento del porcentaje de schick-negativos después del primer año puede atribuirse, según la mayoría de autores, a una inmunización silenciosa (FRANKLIN) con motivo de contactos infraliminares o bien a una maduración serológica (FRANKENBERG). También hay que pensar que se deba a una estimulación inespecífica de la producción de antitoxina con motivo de infecciones diversas, no diftéricas.

c) **Otros factores que tienen influencia sobre la reacción de Schick.** — HOTTINGER y LONKX han demostrado que la reacción cutánea a la toxina diftérica puede influenciarse de una manera específica o inespecífica con descenso del contenido de anticuerpos del suero sanguíneo. Existen muchos individuos (15 - 20 %) cuya inmunidad, medida con la reacción de Schick o con la determinación de anticuerpos en el suero, puede desaparecer con motivo de diversas influencias (frío, fatiga).

Existen también observaciones que demuestran que la reacción de Schick puede comportarse de una manera parecida a la reacción a la tuberculina. Se sabe que la estabilidad de la reacción de Schick es sólo relativa; ello significa que con motivo de diversas circunstancias desconocidas una reacción negativa puede hacerse positiva. El porcentaje con que esto tiene lugar durante el tiempo de observación de 1-2 años, es variable y oscila entre 7 y 24 % (NEZMAN). Pero también una reacción positiva puede hacerse negativa e interpretarse como una prueba de inmunidad; no obstante existe buen número de autores que señalan que la desaparición de una prueba de Schick positiva puede producirse por los mismos motivos que una negativización de la prueba de la tuberculina, es decir que con motivo de anergia debida a la presencia de otras infecciones intercurrentes o por alteración de la capacidad reaccional de la piel, una reacción positiva se hace negativa. Casos que, por lo tanto, pueden considerarse de anergia cutánea. Es interesante señalar que esta reacción de Schick se vuelve más tarde de nuevo positiva.

d) **Valor de la reacción de la piel a la toxina diftérica.** — A las ideas de Schick se han puesto muchas objeciones y por ello es lógico preguntar: ¿qué paralelismo existe entre la reacción de la piel a la toxina diftérica y el contenido de anticuerpos en el suero? Según PARESH y WRIGHT no existe ninguna relación segura entre ambas. A igual conclusión llegan RÓGMEY y NOVEL (1943), quienes señalan que sólo existe paralelo cuando el contenido de antitoxina en la sangre es de 0,1 U. por c. c., es decir, cuando la cifra es de 3-4 veces mayor que la establecida por SCHICK. Por lo tanto, se puede concluir que con la prueba de Schick no tenemos una prueba segura del estado inmunitario del organismo frente a la infección diftérica, sino solamente una orientación. La reacción de Schick sólo nos da, pues, una información condicionada sobre el estado inmunitario del organismo y su resultado para las investigaciones en masa hay que valorarlo con un  $\pm 20\%$  y en casos individuales, con determinada reserva.

Por otra parte la observación de casos de schickpositivo que conviven con diftéricos y no enferman, demuestran que en la patogenia de la difteria debe haber algo más que un exclusivo problema de toxina-antitoxina. Además, se han observado casos, a veces numerosos, de individuos schicknegativos, que enferman (Observación de RAND en una guarnición francesa, en 1930, en la cual, quizá por un bacilo *gravis* enfermaron un 40 % de los soldados con prueba de Schick negativa).

Hay que señalar también que probablemente una cosa es la inmunidad de la piel y otra la de las mucosas. Teóricamente puede existir una inmunidad de las tonsilas sin que exista una inmunidad de la piel. Es bien sabido que en el producto de expresión de las amígdalas, en casos con suficiente contenido en anticuerpos del suero, se encuentran también sustancias inmunizantes, incluso parece como si se concentraran en ellas (KASOWITZ).

e) **Estado inmunitario en relación con el contenido del suero en anticuerpos.** — Es usual en estos casos que enferman los que no presentan antitoxina en el suero. Pero se han observado casos (HAMBURGEN, HOTTINGER) a pesar de contener una elevada cantidad. PROCHAZKA investigó la difteria en casos de Schick negativo y en un elevado porcentaje encontró un alto contenido de antitoxina en el suero.

f) **Papel de la virulencia del bacilo en el determinismo patogénico.** — Podría pensarse que el bacilo diftérico fuera más o menos virulento según las condiciones del huésped en que se desarrolla, es decir, que en contacto con el organismo atacado se mostrara, por lo que se refiere a su virulencia, cuantitativa y cualitativamente diferente. Por el momento las investigaciones llevadas a cabo por DENK y GILIN y NOLIN señalan que no se producen alteraciones patogénicas en un tipo de bacilos que ataca sucesivamente a diversos huéspedes. Por ello hay que pensar que en el grado de virulencia de la infección influyen condiciones disposicionales del huésped, además de las propias del bacilo.

ZIKORZ supone que las células del organismo son hipersensibles a la toxina y que ante ella la antitoxina no es capaz de ejercer su acción protectora. HAMBURGEN habla de individuos lábiles a la antitoxina. Otros creen que la inmunidad es rota por un determinado tipo de bacilo, el gravis, o que influye un factor de ayuda, la toxina B de O'Meara.

Con el descubrimiento de la toxina B de O'Meara se ha sentado un punto importantísimo en la patogenia de la difteria. Según este autor, la toxina B actuaría como un factor de difusión reforzando la acción de la toxina diftérica. Sustancias parecidas las halló también el autor en el *Cl. Wleh.* y en una toxina estafilocócica. Algunos hechos demuestran la existencia de factores de difusión a los que se puede atribuir influencia en la producción de la enfermedad, pero el exacto papel que pueden desempeñar y, sobre todo, la participación que puedan tener en la difteria maligna, no son bien conocidos todavía.

g) **Mecanismos celulares de defensa local.** — Si aun no habiendo defensa humoral el individuo no enferma, puede ser debido a que las células se oponen localmente al ingreso del germen. Un fallo de esta defensa local podría explicar el que se desencadene la infección en un portador de bacilos con motivo de la extirpación de las amígdalas o del padecimiento de una angina. La demostración de la existencia de una defensa local se puede llevar a cabo mediante la determinación de la fagocitosis. Según ORR-EWING (1946) el tipo gravis es estrictamente más resistente.

Al hallazgo de estreptococos en la garganta de los diftéricos se le ha concedido una gran importancia en la patogénesis de la difteria. Sin embargo, HOTTINGER, apoyándose en sus investigaciones, no les concede ningún valor a dichos cocos puesto que no se encuentran en todos los casos (sólo en el 50-60 %), los signos de muerte que en ellos observó constituyen típicos hallazgos de intoxicación diftérica y la cifra de mortalidad alcanza el mismo nivel tanto con asociación estreptodiftérica como sin ella.



La cuestión de la bacilemia diftérica y la de la difteria considerada como posible enfermedad de eliminación. — Por la mayoría de autores continúa siendo considerada la difteria como una típica enfermedad que produce una lesión de entrada y fenómenos a distancia derivados de la absorción de toxinas elaboradas. Sin embargo, ya antes de la era bacteriológica, GERHARD, JACONI y RAUCHWASS consideraban a la difteria como una enfermedad general que luego se localizaba en las mucosas. GINS (1915) encontró bacilos en los órganos en el 41 % de los casos fallecidos y GRAETZ (1943) en el 80 % y en un caso pudo señalar la existencia de una bacteriemia. Posteriormente CHIARI, HORNUNG, etc., han descrito casos de sepsis diftérica y YÜRGENS, PASCHLAU, etc., han conseguido demostrar la presencia de bacilos en la sangre. Sin embargo, aun ante la realidad de estos casos, no puede generalizarse; es cierto que pueden ocurrir casos de sepsis diftérica y que el bacilo puede descubrirse en la sangre, y no precisamente en casos agónicos, los cuales corresponden a formas muy malignas de difteria, pero esta enfermedad debe ser considerada aún en su aspecto clásico de enfermedad inflamatoria local y tóxica general.

Experimentalmente, GUNDEL y ERZIN han conseguido producir una enfermedad general y, luego, como fenómeno de eliminación, la aparición de una angina. ¿Pero ocurre ello en la infección humana? He aquí un punto sobre el que no puede concretarse. Lo que sí puede decirse con seguridad es que la infección producida por el mitis es localizada; la del intermedius, más maligna y la del gravis, especialmente maligna. El punto donde radica la esencia de la progresión de la enfermedad, es lo que se desconoce.

La constitución heredada y adquirida es probablemente un factor importante en la patogenia de la difteria. El tipo de bacilo no corresponde exactamente al tipo de enfermedad producida y de ahí que SECKEL haya intentado explicar esta discordancia en virtud de variaciones de la capacidad reaccional del organismo frente al bacilo. Concretamente este autor cree que en la distinta sensibilización del organismo está la explicación de los diversos tipos de difteria: la difteria local sería debida a una reacción normérgica; la progresiva, a una reacción anérgica y la maligna, a una reacción hiperérgica. Esta teoría aguarda todavía confirmación, pues, aunque no se ha podido demostrar que el bacilo diftérico es capaz de despertar reacciones alérgicas (experimentos de FERES y JOVELLI en cobayos), no se ha podido demostrar que sea capaz de producir las toxinas.

En resumen, podemos decir que el problema de la patogenia de la difteria en el momento actual sólo se conoce de una manera fragmentaria.

### ANATOMIA PATOLÓGICA

Los gérmenes depositados sobre la superficie cutánea o mucosa, son la causa de la producción de una flogosis exudativa fibrinopurulenta; más intensa aun, en lo que se refiere al carácter de fibrinosa, que la del neumococo, pero menos intensa que ésta en lo que hace relación al carácter purulento.

El rasgo característico es la formación de una membrana, la cual se deposita encima del epitelio donde yace la inflamación. Entre una gran cantidad de fibrina, en ella se contienen leucocitos, células epiteliales, mucina, abundantes gérmenes, unas veces sólo diftéricas y otras acompañados de otros más o menos patógenos (catarralis, estreptococos, etc.), a veces hematíes más o menos conservados. La membrana tiene sus raíces en el corión de tal manera que, aunque esté situada topográficamente sobre la mucosa, histológicamente alcanza hasta los mismos vasos del corión. De ahí el carácter orgánico de estas membranas; de ser muy coherentes y muy adherentes.

Se admite que en ciertos casos pueda ser poco acusado o hasta ausente el carácter fibrinoso de la exudación diftérica (difteria catarral). En otros casos el carácter fibrinoso

de la inflamación puede hallarse modificado por el intenso edema o infiltración de eritrocitos o por el marcado carácter necrótico (difteria maligna) y por ello aquellas características físicas ser mucho menos patentes.

En los lugares donde el epitelio no es plano sino cilíndrico, con células cúbicas y con abundantes glándulas mucosas (laringe, tráquea, bronquios) en razón de la lubricación de la superficie por el moco y por mezclarse éste con los demás elementos de la exudación, las membranas son más fácilmente desprendibles y menos coherentes, aunque usualmente conservan las características de la inflamación fibrinosa, bien distinta de otro tipo de inflamación.

El examen histológico de la región flogoseada muestra intensa vasodilatación de capilares y pequeñas venas, edema, hiperplasia intensa e infiltración de granulocitos neutrófilos en el conectivo. En casos de difteria maligna, marcada diapedosis de eritrocitos y necrosis del epitelio con formación de ulceraciones.

Las toxinas producidas en la puerta de entrada pasan a la corriente linfática y sanguínea y a través de ésta alcanzan los tejidos. La cantidad de toxina absorbida depende de la extensión de la lesión y del lugar en que asienta. La mayor absorción se hace a nivel de la faringe, siguiendo en orden decreciente, las amígdalas, la laringe y la tráquea.

La toxina difundida por la sangre alcanza los tejidos uniéndose a las células. No se conoce la naturaleza de esta combinación toxina-célula, aunque, en un principio, según parece, esta unión es lábil y después es más firme; de tal manera que cada vez se hace más difícil que pueda ser desplazada por la antitoxina.

La toxina diftérica es capaz de atacar todos los tejidos vivos, pero muestra una especial predilección por el sistema nervioso y por el corazón. Aunque la fijación de la toxina en estos tejidos se hace al comienzo de la enfermedad, las manifestaciones clínicas aparecen después de un tiempo de latencia. En el corazón los efectos morbosos no suelen aparecer hasta la 2.ª semana y en el sistema nervioso de la 3.ª a la 7.ª.

Macroscópicamente, la alteración anatomopatológica de los órganos corresponde a la de una toxemia aguda, sin nada característico: hígado marcadamente esteatótico, corazón pálido, degenerado, etc.

Microscópicamente, las lesiones más importantes y específicas se descubren en el corazón y en el sistema nervioso. Conviene señalar que en los casos hiperagudos, hipertóxicos, fulminantes, las lesiones de estos órganos pueden ser nimias o inexistentes.

En el corazón la toxicosis diftérica se manifiesta en forma de una degeneración hialina y grasosa con congestión, ligero edema e infiltración celular. En unos casos predomina la degeneración (miocardosis), en otros los fenómenos inflamatorios con infiltración de elementos hematógenos (miocarditis). Tanto el músculo cardíaco como el sistema de conducción suelen estar afectados, predominando la participación relativa de cada uno de ellos. En los casos que sobrepasan la fase aguda, tales lesiones retrogradan, se produce un proceso de reparación celular que, en algunos casos, es puramente sustitutiva, con fibrosis intersticial. En los casos de formas hipertóxicas, acompañadas de parálisis musculares, se pueden descubrir también lesiones degenerativas en los nervios del corazón.

En el sistema nervioso se producen lesiones degenerativas en los nervios y en las células nerviosas. En los primeros las lesiones corresponden a las de una neuritis periférica tóxica, con desintegración de la médula. Las lesiones afectan preferentemente a los nervios de los ojos, de la faringe, de las extremidades. También se han descrito lesiones en las células de las astas anteriores y de los núcleos de los nervios craneales. Es todavía discutida la cuestión de cómo la toxina alcanza los nervios. Aunque se acepta que la vehiculación de ésta se hace por vía sanguínea, se piensa también si una propagación neuronal, semejante a la que se admite para el tétanos, pueda tener lugar en la difteria.

El hígado es el órgano que histológicamente presenta mayor daño, después de los anteriores. En todos los casos de difteria maligna existe una esteatosis parenquimatosa, acompañada de lesiones necróticas focales e infiltración de leucocitos, particularmente a nivel de los espacios de Kiernan.

Las alteraciones renales corresponden a las de una toxemia aguda. Consisten en degeneración aluminosa con necrosis del epitelio tubular y lesión intersticial. El área más afectada suele ser la subcortical. Frecuentemente existe infiltración de elementos mononucleares entre los túbulos y alrededores de los glomérulos.



Es posible descubrir también lesiones hipofisarias y suprarrenales. Las de estas últimas glándulas, en forma de hemorragias, son, sin embargo, propias de la difteria experimental.

En opinión de DIEKHOFF y STRÖSSER, el substratum común a todas estas alteraciones anatómicas sería una inflamación serosa. La difteria maligna entraría de lleno, según estos autores, en la patología de la permeabilidad.

## CLÍNICA

El período de incubación, según SCHICK, es de 3 a 5 días. La mayoría de casos que se presentan en una familia cuando el curado o convaleciente vuelve al seno de ella, lo hacen durante los 6 primeros días (VOGT).

## SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología de la difteria es variable. Por un lado hay que distinguir la enfermedad local y por otro las manifestaciones generales propias de toda infección, y entre ellas, las más importantes las que dependen de la acción específica de la toxina, o toxinas, absorbida sobre los diversos aparatos y sistemas.

Desde el punto de vista de la enfermedad local cabe distinguir la difteria nasal, la faríngea, etc., según la localización de las lesiones cutáneomucosas. Las manifestaciones generales producidas por la toxina en unos casos son muy leves o no características, es decir, comunes a toda enfermedad infecciosa, de tal manera que pueden considerarse como manifestaciones de una difteria no tóxica, "atóxica", mientras que en otros son tan acusadas y graves que ocupan el primer plano de la sintomatología para constituir la clásica difteria tóxica o maligna.

### I. — Síntomas generales de la infección diftérica leve

Los **pródromos** suelen ser indeterminados: abatimiento, ligera anorexia, sensación de enfermedad, etc.

Las manifestaciones generales infectivas a veces son marcadamente acusadas, de tal manera que a veces pueden superar a las molestias locales. De aquí se deduce el corolario ya clásico de explorar la garganta a todo niño, puesto que, en ocasiones, comprobar la existencia de manifestaciones locales puede representar un hallazgo exploratorio no sospechado. Los pródromos se van acentuando y corrientemente es marcado el cuadro de abatimiento.

La **fiebre** suele ser de mediana altura, aunque tampoco es infrecuente que sea elevada, particularmente en los primeros días. Suele ir disminuyendo conforme avanza el proceso y la duración media es de unos 3 a 7 días.

La alteración del **cuadro hemático** suele ser poco marcada. Usualmente se observa una leucocitosis moderada con ligera polinucleosis neutrófila y desviación a la izquierda en el hemograma de Schilling.

En la **orina**, aun en los casos leves, se descubre albuminuria, debida a una **infectonefritis**.

Sobre otras alteraciones generales que pueden observarse nos ocuparemos al describir la difteria maligna.

Lámina IV  
Cap. XXXIII

Difteria



Difteria amigdalar (de Pfandler y Schlossmann). Aspecto típico de las membranas diftéricas, color blanco sucio, amarillentas y asentando sobre unas amígdalas intensamente eritematosas; la congestión alcanza su máxima intensidad alrededor de la membrana, que fuertemente adherida a los planos profundos, sangra fácilmente si se intenta arrancarla. Obsérvase el edema inflamatorio de la úvula y resto de la pared faríngea. Al iniciar la curación, la membrana aparece claramente delimitada por el «surco de eliminación».

## II. — Síntomas dependientes de la localización y manifestaciones generales específicas de la toxina diftérica

### 1. DIFTERIA NASAL

Esta localización se observa sobre todo en lactantes. El cuadro clínico local se hace patente en forma de una rinitis intensa con secreción serohemorrágica que erosiona el labio. La simple inspección, mejor aun ayudada por el rinoscopio, permite descubrir en muchos casos la formación de pseudomembranas. El dato más característico de esta rinitis, aun no teniendo el aspecto erosivo, es su persistencia. En algunos casos, por no atender a una observación detenida, puede pasar indiagnosticada durante bastante tiempo. Los síntomas generales, teniendo en cuenta que son lactantes los que la padecen con mayor frecuencia, se hacen ostensibles muchas veces en forma de detrimento de las funciones nutritivas. En algunos casos la difteria nasal puede extenderse a la laringe, "saltando", sin pasar por la faringe; se tiene así la difteria progresiva de los autores clásicos.

### 2. DIFTERIA FARÍNGEA

No son constantes las molestias faríngeas. No obstante, los niños mayores pueden aquejar a veces disfagia muy marcada. De ahí, repitámoslo, el valor y la inexcusable necesidad de explorar la faringe a todo niño con un cuadro febril o que presenta síntomas de infección.

En un principio sólo se encuentra una *angina catarral, eritematosa*. Pero pronto aparecen puntos foliculares que rápidamente se convierten en lagunas, con el aspecto de una angina pultácea para, finalmente, confluir y convertirse en *pseudomembranas* blanquecinas o ligeramente amarillentas. Al comienzo suelen ocupar únicamente el territorio amigdalal, aunque si se observa con detención, aun teniendo la angina un aspecto exclusivamente lacunar, es posible ver ya depósitos fibrinopurulentos fuera de las amígdalas. Existan o no estos depósitos, pronto las *pseudomembranas se extienden fuera de las formaciones amigdalares*, invaden los pilares y aparecen o crecen los depósitos de la pared posterior de la faringe. Alrededor de las membranas se observa un halo marcadamente rubicundo que se continúa insensiblemente con el eritema faríngeo. El dato de la invasión de las membranas por fuera de las amígdalas, es muy característico de la angina diftérica aunque también puede verse en otras afecciones, sobre todo en la forma pseudomembranosa de la fusospiroquelosis (angina de Plant-Vincent).

La *membrana diftérica* presenta casi siempre dos propiedades sumamente características, derivadas de la gran cantidad de fibrina que contiene: es muy *adherente y coherente*. Por esta razón, al arrancarla, lo cual sólo es posible con pinzas, sangra con facilidad, ya que junto con ella se arrastra también el epitelio y parte del corion de la mucosa y se ofracionan los vasos, formaciones hísticas que quedaron englobadas dentro de las mallas de fibrinas coaguladas. Por otra parte, al intentar aplastarla para obtener el correspondiente frotis, se ve que ello es muy difícil, saltando fácilmente con la presión, como si fuera cartilago.

En algunos casos, desde luego infrecuentes, la difteria faríngea puede transcurrir con una flogosis de aspecto banal, como una angina catarral, sin formación de las típicas pseudomembranas. La dificultad de aseverar en este caso que se trata de una verdadera difteria es considerable, puesto que, incluso con hallazgo bacteriológico positivo, puede tratarse de una angina banal aparecida en un portador de bacilos diftéricos.

Satélites a la angina pseudomembranosa se encuentran *adenopatías latero-cervicales*. En el caso de la difteria faríngea leve, no tóxica, que estamos considerando, no suelen ser pronunciadas; son adenopatías duras, no adheridas, que alcanzan todo lo más el tamaño de una cereza. El tamaño mayor y ser de consistencia blanca es propio de la difteria maligna.

En muchos casos la difteria faríngea se acompaña de lesiones rinofaríngeas, en particular por afectación de la amígdala retronasal, que se revelan clínicamente por voz rinolálica y respiración bucal debidas a la obstrucción.

La faringe representa, en virtud de la gran cantidad de formaciones linfáticas, una gran superficie de absorción. Por ello en algunos casos pueden aparecer manifestaciones tóxicas tardíamente, un tiempo después de haber curado la infección; sobre todo pueden ocurrir si la administración de suero fué tardía y aun en casos en los que las manifestaciones acompañantes en el momento de la infección no hacen pensar en que fuera un caso francamente tóxico. Sin embargo, estos signos de toxicidad suelen ser discretos y limitados a parésias o parálisis de algunos grupos musculares, de los músculos faríngeos o de otros de la vida de relación.

Las manifestaciones tóxicas importantes son propias de los casos que ya en un principio presentan caracteres clínicos acusados, muy diferentes de los que acabamos de indicar. Todo el cuadro queda incluido en la difteria grave, más conocida aún con los nombres de difteria tóxica o maligna (difteria hiperérgica de SECKEL). Aunque es cierto que manifestaciones tóxicas graves o mortales pueden observarse en otros tipos de difteria, la difteria maligna suele ser una contingencia de la difteria faríngea y por ello hacemos su estudio a continuación.

**Las manifestaciones locales de la difteria maligna.** — Desde un principio las lesiones pseudomembranosas no presentan el color blancoamarillento, sino más sucio, oscuro a veces, que expiden un olor dulzaino y que incluso puede tener el aspecto hemorrágico o necrótico. Asimismo no son tan adherentes ni coherentes y, a veces, en ciertas zonas, son francamente puriformes. El halo eritematoso es más débil y las zonas desprovistas de membranas muestran una tumefacción edematosa más o menos intensa. Todo ello explica la gran ocupación de la luz faríngea y rinofaríngea y, por consiguiente, que la deglución esté muy dificultada y la respiración sea exclusivamente bucal y muy ruidosa. De esta forma se tiene el cuadro de la *difteria maligna edematosa*.

En algunos casos, gravísimos, se puede llegar a la forma *hemorrágiconecrotica*. Los exudados faríngeos presentan entonces un color rojo oscuro, negroceo, con un olor nauseabundo debido a la putrefacción de los restos necróticos y debajo de ellos se encuentran a veces profundas ulceraciones. Esta forma se observa muy raras veces en la actualidad; la mayoría de casos de difteria maligna corresponden a la forma edematosa.

Las adenopatías cervicales satélites se tumefactan de una manera marcada, a veces considerable. Los ganglios no son duros, como en un proceso banal (angina por estreptococo o fusospirilar, por ejemplo), sino blandos y los tejidos circundantes se edematizan. Todo ello le da al cuello un aspecto muy típico que ha sido llamado proconsular o de toro.

**Las manifestaciones generales de la difteria maligna.** — El cuadro de infección general con astenia, abatimiento, anorexia, es en ella muy acusado, haciéndose también patente una marcada hipotensión. La fiebre suele ser muy elevada (39,5° - 40°) los primeros días, para trocarse luego en hipotermia. La leucocitosis sanguínea, aun sin ser marcada la neutrofilia, exhibe metamielocitos y mielocitos y marcadas signos de toxicidad en ellos que se hacen patentes por granulaciones



tóxicas, vacuolas en el protoplasma y plicosis nuclear; existe una monocitosis relativa (KÖNIGSBERG y BAUMGARTNER). Las plaquetas disminuyen en número y con su alterada función contribuyen, junto a la capilaritis tóxica generalizada, a la diátesis hemorrágica. En la orina es patente una marcada albuminuria y la infectonefritis intensa se revela en el sedimento por los cilindros hialinos y los leucocitos y hematíes.

Las manifestaciones tóxicas específicas, en particular sobre los sistemas vascular y nervioso, presentan características especiales que pueden comprenderse, según su intensidad, en tres síndromes clínicos:

1.º *Difteria hipertóxica* (difteria fulminante de Friedemann).

El cuadro clínico traduce el intenso colapso circulatorio que conduce al óbito en 1-3 días. El abatimiento es pronunciadísimo: los pacientes se encuentran tan adinámicos que yacen completamente apáticos y, aunque el sensorio se conserva bastante despejado, no reaccionan apenas a los estímulos exteriores como exploraciones, inyecciones, etc. La profunda postración es el signo que indica el fatal desenlace.

La palidez es también muy ostensible. El cuadro de colapso se acompaña de una sudoración pegajosa, extremidades frías, etc.

El pulso es muy blando y frecuente. Más tarde se hace filiforme y, finalmente, impalpable. No se observa nunca bradicardia y la arritmia, si se presenta, es discreta. Los tonos cardíacos, débiles, se hacen cada vez más espaciados.

La presión arterial pronto presenta un marcado descenso, no influenciado, fracasando, uno tras otro, todos los tónicos que tienden a elevarla.

El examen electrocardiográfico no muestra alteraciones o son muy escasas. Ello corresponde a las mínimas alteraciones anatomopatológicas miocárdicas que se encuentran en la autopsia, limitadas a un edema más o menos intenso, pero sin infiltración ni degeneración del músculo cardíaco.

La explicación de la muerte precoz de estos enfermos continúa siendo motivo de enconada discusión. La mayoría de autores le han asignado una causa extracardíaca y la atribuyen a una parálisis vascular, para unos central, para otros periférica (FRIEDEMANN). KIENLE, sobre la base de una extensa revisión electrocardiográfica en la difteria, cree que se debe a la parálisis del sistema de conducción del corazón, que aparecería después de una fase de irritación transitoria.

2.º *Difteria tóxica* (síndrome secundario de MARFAN).

Unas veces, inmediatamente después de una fase de manifestaciones propias de la forma anterior; otras, después de un intervalo en el que el paciente parece mejorar (SCHWENKER y NOEL) y otras, de una manera completamente independiente, se manifiestan en esta forma síntomas tóxicos debidos a una lesión preponderante o exclusiva del miocardio. El intervalo de mejoría transitoria es también característico de la intoxicación del animal por la toxina diftérica.

Además del cuadro general con intensa adinamia, palidez, facies que revela la gravedad del trastorno, muy parecidos a la forma anterior, se presentan las siguientes y típicas manifestaciones:

Vómitos, a veces incoercibles, como manifestación del fracaso de la circulación (hipertrofia hepática), de la intoxicación cerebral o del sistema vegetativo. Los pacientes pierden grandes cantidades de agua, adelgazan y decaen en pocas horas; la sed es insaciable. Se presentan a menudo dolores cólicos abdominales que se acompañan alguna vez de deposiciones flúidas con moco y sangre.

El pulso es bradicárdico, en lugar de taquicárdico como en la forma anterior, a veces de una manera muy acentuada si se ha producido bloqueo del sistema de conducción.

Los tonos cardíacos se auscultan débiles, a veces con ritmo de galope. Se produce una dilatación cardíaca, bien evidente al examen roentgen.

Cuando la **miocarditis** afecta al *sistema de conducción*, los *trastornos del ritmo* y los *electrocardiográficos* son muy marcados. En otros casos afecta, sobre todo, al músculo cardíaco, siendo entonces menos patentes dichos trastornos. En uno y otro caso la debilidad o insuficiencia de las contracciones son el punto de partida de la insuficiencia cardíaca. De lo dicho se deduce que, como han señalado muchos autores, la insuficiencia del miocardio no va paralela a la intensidad de las alteraciones electrocardiográficas.

En general la afectación del ventrículo izquierdo es más intensa que la del derecho, aunque en la mayoría de casos la miocarditis comienza por este último.



Fig. 157. — Niño afecto de difteria, fallecido a las pocas horas de haber efectuado el ECG (Dr. TRELADO 1951).

Las alteraciones electrocardiográficas en la difteria muchas veces son discretas y duran sólo unas horas. En muchos casos el único signo de afectación miocárdica es el cambio del tipo de electrocardiograma, permaneciendo normal el curso de ST y de T y la amplitud de QRS. Estas son las alteraciones que pueden encontrarse a veces en las difterias leves que, clínicamente, trascienden sólo como una enfermedad local.

Bien diferente es el caso de la *miocardosis* o *miocarditis diftérica* que venimos considerando. La toxina diftérica puede afectar al sistema de conducción y al músculo cardíaco de una manera conjunta, pero las más de las veces lo hace por separado.

Las alteraciones del sistema de conducción consisten en alteración de la producción de estímulos, con aparición de extrasístoles supraventriculares o ventriculares, o, con más frecuencia, alterada la conducción de dicho estímulo, en forma de bloqueo total o parcial. Es digno de señalar que el bloqueo total puede transcurrir sin bradicardia debido a la elevada frecuencia del ritmo ventricular. El bloqueo aurículoventricular suele instituirse rápidamente conduciendo al síndrome de Stokes-Adams; también pueden aparecer períodos de Wenckebach. En la mayoría de casos, después de la interrupción de la rama derecha de Tawara, se produce una interrupción del fascículo de His y luego de la rama izquierda de Tawara, muchas veces con producción de un bloqueo de bifurcación. En casos de marcha favorable desaparecen los signos de alteración de la conductividad intraventricular y persiste un electrocardiograma de bajo voltaje, sin localización ostensible y que gradualmente recupera la curva normal.

Las lesiones del propio miocardio se manifiestan por deformación de T, descenso de ST y ensanchamiento de S y R. En un principio se manifiestan siempre por una negatividad de la T, la mayoría de veces en III derivación y por un descenso de ST. Si progresa el proceso miocárdico se desarrolla con gran regularidad un profundo S en I de-

rivación; la curva recuerda entonces un bloqueo de Wilson. Más adelante la R se hace más baja en I y se añade descenso de ST y T baja y aplanada en I y en II. Un progreso mayor de la afectación miocárdica se traduce en un ECG de bajo voltaje, con mayor o menor descenso de ST y deflexión de T (Fig. 157).

Según KOSLE, entre el primero y tercer día de la enfermedad pueden ponerse ya de manifiesto las alteraciones electrocardiográficas en una quinta parte de los casos de miocarditis. Una tercera parte son patentes entre el tercero y quinto día. La frecuencia se hace luego menor y se mantiene por un igual hasta el 40.º día de la enfermedad.

La frecuencia de las complicaciones cardíacas depende de la edad, aparte del gajo epidémico y también de las diversas localizaciones en que aparece la difteria. KOSLE, en su revisión de 1.808 pacientes encuentra hasta los 3 años, el 31,8 %; después de los 3 años, el 66,5 %. Las complicaciones mortales predominan en el grupo de los 3 a los 7 años con el 18 %.

Otras importantísimas manifestaciones tóxicas que suelen acompañar a la miocarditis, se describen en:

**RIÑÓN.**— Aparece una nefropatía tóxicodegenerativa con intensa albuminuria y en el sedimento se ponen de manifiesto cilindros, leucocitos, células con inclusiones grasas y, raramente, hematíes. Esta nefropatía retrograda sin dejar secuelas.

**SISTEMA CAPILAR.**— Aparecen signos de intensa capilaritis, en la que de coadyuvar también una trombopatía. Su primera manifestación suele ser la aparición de equimosis en los lugares de inyección.

**SISTEMA NERVIOSO.**— En el intervalo de 3 a 14 días que alcanza este tipo de difteria maligna, pueden verse parálisis nerviosas de los músculos del paladar y también del músculo abductor del ojo. Son parálisis nerviosas precoces. Sin embargo, el sistema nervioso en la vida de relación se afecta corrientemente más tarde, de manera que, por aparecer después de la enfermedad local, se las llama con razón parálisis tardías o, mejor aun, postdiftéricas; las describiremos luego, al hablar de la difteria hipotóxica.

**ALTERACIONES DE ÓRGANOS INCRETORES.**— Tanto en el hombre como en el animal de experimentación pueden encontrarse lesiones en la hipófisis y en las suprarrenales. Sin embargo no se sabe si existe una relativa alteración de la secreción de dichas glándulas.

**METABOLISMO HIDROCARBONADO.**— La glucemia en ayunas está muy alterada con pronunciada elevación; a menudo se acompaña de glucosuria. En casos graves, la curva de glucemia también está muy alterada. En el punto crucial de este dismetabolismo existe, según COX, una elevación del ácido pirúvico en la sangre.

**METABOLISMO HIDROMINERAL.**— Son típicas de estos casos la hipocloremia, la hiponatremia y la hiperfosfatemia (inorgánica), aumento del N residual e hiperpotasemia. Una disminución de los fosfatos inorgánicos, así como de los fosfatos totales de la sangre, en los casos de difteria maligna con parálisis, permite sospechar que la toxina produce alteraciones metabólicas en los lípidos de las sinapsis de los nervios y músculos, así como en el corazón.

En virtud de estas alteraciones se deduce una alteración del metabolismo hepático y de las suprarrenales.

### 3.º Difteria hipotóxica.

Después de los 14 días del comienzo de la enfermedad y hasta el 40.º día, pueden observarse graves manifestaciones miocárdicas y aun un síndrome mortal por parálisis circulatoria. Sin embargo, la presentación de estas contingencias puede ser, por tanto, más rara cuanto más nos acerquemos a dicho término



de tiempo. Por el contrario es propio de este período que las manifestaciones tóxicas afecten de un manera prácticamente exclusiva a los nervios de la vida de relación con las consiguientes parestias o parálisis motoras. Es decir, que las manifestaciones de este tipo de difteria maligna lo más frecuente es que se hagan ostensibles en forma de parálisis postdiftéricas. Cuanto más pronto aparecen tanto más extensas e intensas son.

Las parálisis postdiftéricas se comprenden en el cuadro de una verdadera polineuritis diftérica, en virtud de la extensión que pueden alcanzar y, sobre todo, porque también componen el cuadro clínico trastornos de la sensibilidad, aunque generalmente poco marcados.

El carácter tardío de las parálisis nerviosas no está aún explicado. GLANZMANN supone que la primera intoxicación (intra-infecciosa) sensibiliza al organismo y los restos de infección localizados en las tonsilas, despiertan a posteriori una reacción alérgica en el sistema nervioso que conduce a las parálisis. Otra hipótesis cree que la antitoxina se une a la toxina en la primera etapa y que posteriormente se deshace esta unión y la toxina libre lesiona el sistema nervioso.

La parálisis postdiftérica más frecuente es la del paladar y faringe. Parálisis (tardía) que se encuentra también a veces en la difteria maligna tóxica, es decir, dentro del período infeccioso (parálisis precoz). Esta última tendría una patogenia diferente y sería debida, en este caso, a la acción directa e inmediata de la toxina sobre los nervios faríngeos.

Otra parálisis muy frecuente es la del músculo de la acomodación; más rara es otra parálisis del aparato muscular del ojo, la del abductor del globo ocular.

Coincidiendo a menudo con las anteriores se presenta parálisis de deglución, la cual motiva atragantamiento al ingerir alimentos líquidos; son raras las parálisis completas de la deglución con imposibilidad completa para deglutir incluso la saliva.

Las extremidades superiores se afectan raras veces; mucho más frecuente es la parálisis de los músculos del cuello y de la espalda. De gran significación pronóstica es la parálisis de los músculos respiratorios, diafragma e intercostales; la parálisis de tales músculos puede conducir a la muerte, aunque, no obstante, parece ser que pocas veces es ella por sí misma la responsable directa del óbito; corrientemente la muerte se debe a alguna complicación (bronconeumonía) y las más de las veces a la misma debilidad circulatoria, es decir, a la miocarditis.

Los músculos del abdomen se afectan pocas veces, mientras que la parálisis de los músculos de las extremidades inferiores es muy frecuente. Cuando las parálisis postdiftéricas son intensas no dejan de afectarse las piernas, originando el cuadro de una sendotabes y, en casos de menor intensidad, sólo en forma de ligeras parestias con signo de Westfal.

Al examen eléctrico sólo puede demostrarse una ligera hipoexcitabilidad, a veces bastante acusada; pero es rara la reacción de degeneración.

Asimismo pueden ponerse de manifiesto, sobre todo en casos intensos, alteraciones de la sensibilidad, principalmente parestias y alteraciones de la sensibilidad profunda.

### 3. DIFTERIA LARÍNGEA Y LARINGOTRAQUEOBRONQUIAL (CRUP DIFTÉRICO)

La afectación de la laringe puede hacerse de una manera primitiva (*crup primitivo*), poco frecuente, o bien como metástasis por contigüidad de una difteria faríngea o, a cierta distancia, de una difteria nasal (*crup secundario*). En estos últimos casos se tiene la clásica difteria progresiva.



La laringitis diftérica se inicia con tos perrusa y ligera hipofonía, que van aumentando gradualmente en el curso de uno a tres días; más tarde se presenta estridor inspiratorio y finalmente disnea inspiratoria. La disnea inspiratoria se acompaña de depresión de las partes blandas del tórax (*tiraje de las fosas supra-esternal, supraclaviculares, del epigastrio y de los espacios intercostales*). El tiraje es tanto más acusado cuanto mayor es la estenosis y menor la edad del niño. Teniendo esto en cuenta no se ha de juzgar la intensidad de la disnea exclusivamente por el grado de tiraje, pues para el caso de un niño de año y medio aun con gran depresión inspiratoria, puede haber suficiente hematosis y el niño dormir relativamente bien; mientras que en un niño de 6 a 7 años, sólo con discreto tiraje, a veces se presentan ya síntomas preludio de una descompensación: falta casi absoluta de entrada de aire en los alvéolos, arritmia, etc. El estridor y la disnea inspiratoria se hacen más acusados durante el sueño. Raramente los síntomas de la laringitis diftérica se presentan de una manera aguda y conjunta, como ocurre en el seudocrup catarral, edematoso o espasmódico; sin embargo, hay que tener en cuenta que, en algunos casos raros, el erup diftérico puede comenzar con características seudocrupales.

El síntoma capital del erup, la estenosis laríngea, presenta dos fases. Una primera, *compensada*, en la que el niño se oxigena suficientemente e, incluso, aun más de lo necesario (SCHLOSEMANN). En una primera etapa de esta fase la estenosis, aun discreta, permite incluso conciliar el sueño; en una segunda etapa ya no puede conciliarlo, debiendo permanecer el niño en vigilia con objeto de evitar la hipertonia vagal propia del sueño que le comprometería la respiración y además poder ayudarse de los músculos auxiliares. Finalmente, si la laringe no se despeja de sus membranas, o, por el contrario, aumenta la estenosis y las fuerzas auxiliares resultan insuficientes para mantener la hematosis, se cae en la segunda fase de la estenosis, la *descompensación*. Disminuye el tiraje, pero aumenta la lividez de los labios, que se convierte rápidamente en intensa cianosis; la expresión de la cara, clamando oxígeno, es aterradora y, finalmente, si no se salva la obstrucción, el niño cae en inconsciencia a la que sólo unos minutos le separan de la muerte.

En el caso de estar localizado el proceso en la laringe, la disnea es prácticamente sólo inspiratoria y solamente presenta un componente espiratorio cuando la estenosis es muy marcada. Cuando la tráquea y, sobre todo, los bronquios participan también en el proceso, lo cual ocurre muy a menudo en niños por debajo de los dos años, al componente inspiratorio acompaña también una afectación marcada de la espiración, con el aspecto de un cuadro asmático o de bronquitis espásticas, incluso con intensas sibilancias.

#### 4. DIFTERIA DE OTRAS MUCOSAS

Excepcionalmente aisladas, casi siempre en concomitancia con otra localización, pueden presentarse:

a) *Difteria bucal*. — No pocas veces, sobre todo en casos de difteria faríngea, se pueden observar membranas diftéricas en la boca y especialmente en los labios, con sus signos casi patognomónicos. Se producen en algunos casos por prender el bacilo en pequeños traumas producidos por el depresor al inspeccionar la faringe.

b) *Difteria ocular*. — Es una localización que se observa algunas veces, pero con menor frecuencia que la anterior. Se manifiesta en forma de una molestísima conjuntivitis con exudado purulento y con pseudomembranas. La tumefacción palpebral puede ser tan intensa que apenas puede abrirse el ojo. El proceso

puede extenderse a la córnea si no se acude pronto al tratamiento con el suero y entonces comporta la pérdida de la visión.

e) *Difteria del esófago*. — Muy rara; se ha visto en lactantes como propagación de una difteria faríngea (observación personal).

d) *Difteria del oído*. — Puede observarse raramente como metástasis de una difteria nasal o faríngea y aun de una manera excepcional, como forma aislada (observación personal).

e) *Vulvovaginitis diftérica*. — Casi siempre también secundaria a otras localizaciones.

## 5. DIFTERIA CUTÁNEA

Actualmente es muy rara. Es producto del contagio de lesiones de eczema, intertrigo o pododermatitis o heridas. También puede localizarse en el ombligo (recién nacidos). Corrientemente se trata de formas benignas.

## 6. DIFTERIA CRÓNICA

En algunos casos las membranas diftéricas pueden perdurar durante largo tiempo (1 - 1,5 años). Se trata en estos casos, según FRIEDEMANN, de una asociación difteria-lúes. Tratando la lúes desaparecen las membranas, curando rápidamente la difteria.

## DIAGNÓSTICO

Teniendo en cuenta las desagradables consecuencias, muchas veces fatales, que puede comportar no diagnosticar la difteria o el diagnosticarla tardamente, se comprende la gran importancia del diagnóstico y de que éste sea precoz pues la terapéutica, el suero, es tanto más eficaz cuanto más pronto se administra. Tanto es así que desde hace 60 años que viene empleándose el suero, se repite el concepto de no ser necesario esperar un diagnóstico cierto (bacteriológico) para su administración, sino que se administrará ante la simple sospecha fundada. Sin embargo, todos los esfuerzos del clínico han de ir orientados a diagnosticar en firme el proceso diftérico, aun habiéndose administrado ya el suero, puesto que el mejor conocimiento de la enfermedad hará menos frecuente el empleo del s. cro. Esto tiene gran valor ya que este producto biológico no es inofensivo, no por la reacción sérica inmediata que puede desencadenar sino porque habiendo padecido un niño "varias veces" la difteria, la contingencia de un trastorno anafiláctico grave o mortal producido por el suero se hace más probable.

Un diagnóstico precoz puede hacerse en la gran mayoría de los casos si tenemos en cuenta los dos datos siguientes, uno obtenible por el clínico y otro por el bacteriólogo.

El dato clínico se refiere a los caracteres de la membrana: todo exudado pseudomembranoso faríngeo, situado en las amígdalas, que sale de ellas para invadir los tejidos circundantes, pilares, la úvula o la pared posterior de la faringe, por este carácter invasor ha de ser considerado con toda probabilidad como diftérico. Y el diagnóstico clínico puede darse como seguro, si al arrancar la membrana sangra el tejido en que asienta y su consistencia es muy coherente; cuando pisada entre dos portas, una membrana presenta una dura consistencia y se escurre a la presión como si fuera cartilago, hay que considerar este dato poco menos que patognomónico. Los restantes signos generales o locales son de mucho

menos valor en el diagnóstico. Conviene señalar que tales caracteres de la membrana sólo podrán ponerse en evidencia habiendo tomado parte de ella con unas pinzas, lo cual exige, no una técnica especial, pero sí las mejores condiciones para llevarlo a cabo con la mayor facilidad y rapidez con objeto de evitar molestias al paciente: enfermo bien sujeto, ayudarse de abrebozas si conviene y una buena iluminación. Dichos caracteres de la membrana se presentan ya antes de que los depósitos pseudomembranosos hayan salido fuera del territorio amigdalár; por tanto, este simple dato de exploración nos permite ya diagnosticar una difteria cuando tenga solamente el aspecto de una angina blanca más o menos confluyente; podrán evitarse así muchos accidentes tóxicos, no siempre leves, en casos en los que la pseudomembrana no llega a presentar el carácter invasor y puede fácilmente pasar diagnosticada por una angina banal.

El haber obtenido un trozo de la pseudomembrana facilita también en gran manera el diagnóstico bacteriológico. Es precisamente allí donde con más facilidad se pone de manifiesto la presencia del agente etiológico con la simple coloración de Gram o aun con la del azul de metileno; en la membrana es donde hallamos los bacilos con todas sus características de forma, capacidad tintórea y, sobre todo, podemos observarlos en sus típicas agrupaciones, debido a estar concentrados en ella en forma de microcolonias, con mucha más facilidad que en el frotis de material sospechoso obtenido por medio de un escobillón envuelto en algodón o gasa con el que, por simple contacto, se ha tomado una muy pequeña parte del material patológico y aun mezclada con saliva o moco.

El haber comprobado una membrana con tales características físicas nos obliga a emplear el suero antidiftérico, aunque luego el examen bacteriológico no pusiera de manifiesto el bacilo. Productos pseudomembranosos con similares características pueden observarse en ciertos procesos neumocócicos, pero sólo muy raramente.

El diagnóstico precoz de la difteria se hace también, en ciertos casos, ayudándose del diagnóstico bacteriológico llamado rápido, el cual, en un espacio de tiempo más o menos corto, puede evidenciar la presencia del bacilo de Klebe-Löffler. Con los medios habituales de LÖFFLER no puede ponerse de manifiesto hasta las 18 horas, con el de CLAUSS, a las 12. Por ello diversos autores (SOZK, BOURGONIA, etc.) han dado normas de cultivo para obtener un diagnóstico bacteriológico más veloz. De mucho valor en este sentido es el reciente método ideado por GONZÁLEZ FUERTE, de microcultivo en porta, con el que se puede demostrar la presencia del bacilo en unas 3 horas. Consiste este proceder en la recogida de un frotis de la faringe sospechosa por medio de un hisopo estéril con el que se practica una extensión en un porta; colocado éste en una placa de Petri, se recubre el frotis con una capa de medio de cultivo (agar-Martin-sangre hemolizada) y se lleva a la estufa a 37°; al cabo de 3 horas, se suprime el medio de cultivo por medio de ebullición con lo que, al propio tiempo, quedan muertos los bacilos y fijadas las colonias sobre el porta, e inmediatamente se tifen y observan al microscopio. Se observa de esta manera unas microcolonias muy características en las que los bacilos presentan unas granuleciones grampositivas y ellos mismos se muestran con grampositividad débil o son gramnegativos.

Sin embargo, conviene dejar bien sentado que el hallazgo del bacilo no es la condición esencial en el diagnóstico de la difteria, pues una persona puede albergar el bacilo de la difteria virulento en sus fauces y éste no ser el responsable del padecimiento; y asimismo un paciente puede padecer clínicamente una difteria, que incluso puede ser grave, y la búsqueda del agente puede ser infructuosa y ello quizá no debido solamente a defectos técnicos.

De esto se deduce que el diagnóstico de la difteria es un diagnóstico esencialmente clínico y es precisamente basándose en sus datos como debe tomarse la decisión terapéutica.



## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### I. Difteria nasal

En niños lactantes los síntomas de una difteria nasal pueden observarse también con motivo de una lúes, de una gripe o, aun con mayor frecuencia, de un simple catarro que se hace crónico. Teniendo en cuenta que la afección indistinguible puede comportar un grave peligro, se comprende la importancia del diagnóstico bacteriológico, sobre todo en aquellos casos en los que no se visualizan o no existen pseudomembranas (difteria catarral). Conviene hacer resaltar que el examen bacteriológico ha de ser muy cuidadoso, pues en las fosas nasales se alberga con mucha frecuencia el bacilo pseudodiftérico de Hoffman.

En los niños mayores se ha de tener sobre todo en cuenta para el diagnóstico la posibilidad de cuerpos extraños, que se pone de manifiesto rápidamente mediante la inspección de las fosas nasales. También entran en la consideración diagnóstica los estarros nasales de los niños muy exudativos.

### II. Difteria faríngea

Se han de tener en cuenta para el diagnóstico diferencial los siguientes procesos:

**Angina monocítica.** — Su carácter pseudomembranoso y la presencia de adenopatías pueden dar lugar a confusión. Pero las membranas no salen de las amígdalas y se adhieren poco siendo su consistencia puriforme. Por otra parte el examen sanguíneo nos aclara por completo el diagnóstico.

**Angina de Plant-Vincent.** — Cuando se presenta la forma bilateral y pseudomembranosa puede haber una gran similitud, pues, además, los depósitos pseudomembranosos salen fuera de las amígdalas. Sin embargo, las adenopatías, aunque grandes, son duras; suele existir un típico fetor ex ore, y, aunque las membranas pueden ser extensas, por estar formadas por células epiteliales y leucocitos con muy escasa fibrina, no presentan las características de las diftéricas. Por otra parte, es muy fácil poner de manifiesto en el exudado la presencia de la típica asociación fusospirilar.

**Angina estreptocócica.** — Es muy importante el diagnóstico diferencial; cuando además de lacunar confluyente, la angina estreptocócica es necrótica, puede dar lugar a pensar en una difteria maligna. Si se acompaña de un exantema (oscarlatina) el diagnóstico se facilita, pero es bien sabido que las dos infecciones pueden presentarse asociadas. Las membranas de la angina exclusivamente estreptocócica no salen del territorio amigdalario y no presentan los caracteres de las diftéricas. De todas maneras, en caso de duda, aun cuando el examen bacteriológico no haya puesto de manifiesto el bacilo, se inyectará suero.

**Angina neumocócica.** — Las pseudomembranas no salen del territorio amigdalario, pero por su coherencia y adherencia semejan mucho las diftéricas. El simple examen bacteriológico directo permite ver el diplococo.

**Procesos necróticos debidos a agranulocitosis o leucemia.** — En estos casos, además de los grupos ganglionares cervicales, se encuentran afectos otros extra-cervicales.

**Procesos pseudomembranosos consecutivos a la amigdaladenoidectomía.** — Es la regla que toda ulceración bucal o faríngea se cubre de un exudado blanquecino. El antecedente de la intervención es, como se comprende, decisivo. Pero

se ha de tener en cuenta que sobre tal herida quirúrgica puede injertarse una difteria (observación personal).

**Absceso amigdalino.** — Debido a los depósitos que puedan existir sobre la amígdala puede prestarse a confusión, pero los restantes síntomas, como trismus, tumefacción amigdalar, etc., nos orientarán en el sentido correcto.

**Absceso retrofaríngeo.** — Puede ser origen de confusión cuando concomitantemente existe una angina y la exploración de la pared posterior de la faringe no se hace con el suficiente detenimiento.

### III. Difteria laríngea

Se plantea el diagnóstico con los siguientes procesos:

**Pseudocrup, laringitis estridulosa, erup edematoso nocturno, erup espasmódico.** — El diagnóstico diferencial es casi siempre fácil pues este proceso, a veces con el antecedente de un ligero resfriado la tarde anterior, se presenta bruscamente por la noche y, aunque de momento los síntomas suelen ser muy aparatosos, se desvanecen rápidamente de tal manera que a la mañana siguiente sólo queda un poco de tos perruna o ya han desaparecido por completo los síntomas; bien diferente, por tanto, de lo que ocurre en el erup diftérico, en el que los síntomas no se inician de esta manera relámpago, sino que van in crescendo. Además el trastorno funcional laríngeo no es idéntico en ambos procesos, puesto que en el pseudocrup la voz se conserva bastante clara. Sin embargo, conviene recordar que la manifestación pseudocrupal es una característica de determinados niños y, por ello, se comprende que una laringitis diftérica pueda comenzar, aunque no con frecuencia, con manifestaciones pseudocrupales (observaciones personales).

**Laringitis estenosantes.** — He aquí un punto crucial del diagnóstico diferencial del erup diftérico que se presenta muy a menudo en la práctica, sobre todo teniendo en cuenta que tales laringitis se han hecho más frecuentes al propio tiempo que ha habido una ostensible disminución de la difteria en estos últimos años.

Las dificultades diagnósticas son particularmente acusadas en casos de erup diftérico primitivo, el cual, como ya indicamos, es raro; usualmente la laringitis diftérica se acompaña de lesiones en la faringe o en las fosas nasales, sobre todo en la primera. Y ello nos lleva de la mano a señalar que ante toda laringitis hay que practicar una detenida observación de tales órganos; si así se hace, será dable observar por lo menos alguna pequeña placa diftérica situada en la faringe, que, en una observación rápida, con deficiente luz y sin sujetar bien al niño, pudo pasar inadvertida; no se ha de prescindir del abre bocas cuando lo requiere la necesidad de explorar detenidamente una faringe.

El diagnóstico diferencial entre una laringitis estenosante y un erup diftérico es a veces muy difícil o imposible si no se acude al examen laringoscópico directo. Clínicamente son de valor los siguientes datos que se aplican en particular a las laringitis estenosantes gripales, las más frecuentes. El comienzo de éstas suele ser agudo con fiebre alta, franca flogosis, sobre todo rinofaríngea, que puede concretarse en una angina foliular o lacunar y establecimiento de los síntomas laríngeos ya bastante intensos desde un principio (recordando en esto al pseudocrup) y que adquieren su auge en 24 horas o poco más, y conservándose la voz relativamente bien aun cuando la estenosis laríngea sea marcada. Datos que contrastan con lo que ocurre en la laringitis diftérica primitiva que no suele comenzar con fiebre alta, y en la que los síntomas laríngeos aparecen

sucesivamente en forma de tos perruna, voz tomada, disnea de establecimiento más lento, en el tiempo de 2 - 3 días y en la que la voz, debido a los depósitos pseudomembranosos sobre las cuerdas vocales, se afecta intensamente. En una de las laringitis estenosantes más temibles, cual es la sarampionosa, sin embargo, la voz suele afectarse tanto como en la diftérica y asimismo ocurre corrientemente cuando, sea cual sea el agente etiológico, se produce un laringitis no exclusivamente catarral (limitada a la mucosa), sino que es ulcerosa o flemocosa. Como se comprende en estos casos, el examen laringoscópico directo es de gran valor, pues, al mismo tiempo, nos permite recoger exudado y con el examen de éste poder diferenciar incluso la laringitis diftérica primitiva de la aun más rara laringitis fibrinosa neumocócica.

Este diagnóstico diferencial tiene no sólo importancia especulativa sino también práctica, pues con la administración de suero, poniéndonos a recaudo de una inadvertencia diagnóstica de la difteria, parece que queda solucionado el problema clínico; y no es así. El diagnóstico ha de ser en lo posible exacto, pues en el caso de tratarse de una laringitis no diftérica, ulcerosa, si el grado de estenosis exige una intervención, ha de rechazarse la intubación y acudir directamente a la traqueotomía.

#### IV. Difteria laringotráqueobronquial

Cuando existen exudados faríngeos adherentes y coherentes —caso más frecuente—, el diagnóstico diferencial no ofrece dudas. Pero resulta más difícil si la localización de la enfermedad es baja, incluso sin participación laríngea. En tal caso el diagnóstico se plantea con:

**Bronquitis espástica o asmática.** — No habiendo participación laríngea, encontramos en este caso un cuadro disneico exclusivamente respiratorio, con abundantes sibilancias, con un estado general apenas afectado a pesar de la intensa disnea que puede existir; el cuadro suele ser modificado rápidamente de una manera favorable por la inyección de adrenalina. Digno de ser señalado es que este cuadro disneico asmatiforme puede corresponder a una tráqueobronquitis fibrinosa, neumocócica que cede cuando se ha expulsado el molde y que se diagnostica en tal momento de la expulsión. Si antes de ser expulsado el molde total se expulsan fragmentos de exudado, podrá hacerse el diagnóstico por medio del examen de éste, aunque, en caso de duda, estará indicada la administración de suero antidiftérico.

**Laringotráqueobronquitis sofocante.** — Este síndrome, no raro sobre todo en niños pequeños, dispone a muchas dudas diagnósticas con la difteria laringotráqueobronquial. Se caracteriza por intensas manifestaciones generales infecto-tóxicas y un cuadro disneico gravísimo consecutivo a la formación de exudados tráqueobronquiales en forma de membranas mucopurulentas, a veces con aspecto hemático, muy espesas. El diagnóstico diferencial sólo es posible con seguridad por medio de la tráqueobroncoscopia que permite observar los exudados y recogerlos para su examen bacteriológico.

**Cuerpos extraños.** — Los cuerpos extraños en bronquios, más que los localizados en la laringe, son motivo de diagnóstico diferencial con la difteria. El antecedente, la falta de fiebre, por lo menos en un principio, la brusca presentación de la disnea, etc., y, en último extremo, el examen laringotráqueobroncoscópico nos permitirá hacer el diagnóstico.



### COMPLICACIONES

Además de las manifestaciones tóxicas, que no son verdaderas complicaciones sino síntomas de la enfermedad diftérica grave, otros gérmenes pueden ejercer una acción patógena en el curso de la difteria. Los más comunes son los causantes de afecciones respiratorias, neumonías, que en algunos casos pueden ser producidas por el mismo bacilo diftérico. Estas complicaciones se observan sobre todo en el curso postoperatorio de la traqueotomía.

Como ya se indicó anteriormente, en la angina diftérica maligna se encuentra a menudo una asociación estreptocócica. Para algunos autores esta complicación ensombrecería el curso de la difteria; para otros, no (HOTTINGER).

### PRONÓSTICO

El pronóstico guarda estrecha relación con la localización de la enfermedad y con la intensidad de las manifestaciones tóxicas. La difteria faríngea con membranas blanquecinas y pequeñas adenopatías, con manifestaciones generales banales, tiene un pronóstico bueno, sobre todo si se administra prontamente el suero. Es una verdadera rareza que en tales casos aparezcan manifestaciones tóxicas intra o extraínfecciosas graves; todo lo más, a posteriori, en algún caso aparecen parálisis postdiftéricas de escasa cuantía y que se recuperan fácilmente.

Grave pronóstico tiene la difteria laringotrqueobronquial de los niños pequeños, pues no pocos de ellos fallecen, a pesar de la traqueotomía, ante la imposibilidad de expulsar las membranas o bien por la aparición de una bronconeumonía sobrealimentada.

La difteria maligna continúa siendo también un terrible escollo para el tratamiento, sobre todo en sus formas hipertóxica y tóxica. Es de esperar que los mejores auspicios de Lescou se confirmen, por lo menos en parte, y se puedan arrancar algunas vidas más a este terrible flagelo.

La concomitancia o complicación con otras enfermedades, sobre todo con el sarampión, hace el pronóstico más grave. Una mejoría marcada en el pronóstico de la difteria laríngea que ha requerido el uso de la traqueotomía, se debe a la introducción de los quimioterápicos y antibióticos, pues con ellos se han disminuido muchísimo las complicaciones pulmonares.

Asimismo el pronóstico guarda estrecha relación con el tratamiento específico. Si el tratamiento se lleva a cabo el primer día de la enfermedad, la mortalidad es de 0,3 %, al tercer día es del 0,4 %, al cuarto día, del 12 % y si se comienza en los días posteriores, del 25 % (BRASSORO). La mortalidad media por difteria se cifra en un 3 a un 5 % (BAARON).

### TRATAMIENTO

El arma fundamental en el tratamiento de la difteria continúa siendo hoy día el *suero antidiftérico* descubierto por E. von BEHRING en 1894. Esta aseveración se viene proclamando desde aquella fecha y aun tiene vigencia a pesar del gran número de quimioterápicos y antibióticos descubiertos.

El suero, como ya señaló su descubridor, no tiene capacidad para hacer retrogradar las lesiones tóxicas ya establecidas, pero sí la tiene para evitar la aparición de otras nuevas. También Roux, con su gran autoridad, hizo notar que el suero tiene un efecto principalmente preventivo, lo cual significa que la lesión orgánica producida por la toxina es tan irremediable por el suero como lo es por el agua, lo que ha sido destruido por el fuego.

De ahí, pues, que el suero deba inyectarse lo más pronto posible, es decir, ya ante la simple sospecha de diagnóstico de difteria y que el retraso en su aplica-

ción, aun de horas o tan sólo de minutos (SCHICK) sea perjudicial. La antitoxina diftérica neutraliza la toxina circulante, o sea la que aun no se ha fijado en los tejidos; su acción, por tanto, no es bactericida y sólo por la neutralización de la toxina, indirectamente, se comporta como antibacteriana (RAMON).

El relevante papel que desempeña el suero específico en el tratamiento de la difteria es admitido por todo el mundo, a pesar de que diversos detractores han intentado desprovocerle de valor y de que su eficacia en la difteria humana no ha podido ser demostrada de una manera incontrovertible. La mayoría de autores lo consideran como el tratamiento de elección en las difterias localizadas y progresiva, basados en hechos clínicos y observaciones experimentales; sin embargo ni unos ni otros tienen un valor absoluto en el caso que nos ocupa, pues en clínica el valor del suero habría de deducirse de la comparación de casos tratados con el suero y sin él (FIBIGER, BESSAU, KLEINSMIDT, HOTTINGER, etc.) y estas series son muy cortas, ya que la experimentación animal no se puede identificar plenamente con la clínica humana. La acción del suero en la difteria maligna es muy escasa o nula. A pesar de todo, hoy por hoy, tenemos en el suero antidiftérico un tratamiento imprescindible e insustituible de la difteria.

**Tratamiento específico.** — Las condiciones que debe cumplir la administración del suero son:

*Pronta*, lo cual depende del diagnóstico precoz o de la sospecha de la difteria.

*Por vía adecuada.* La de preferencia es la intramuscular pues por ella la antitoxina pasa rápidamente a la sangre. La vía subcutánea es más lenta y la intravenosa no es para ser empleada habitualmente, pues tiene ciertos peligros, pero se empleará al comienzo del tratamiento de los casos de difteria maligna con objeto de llevar la antitoxina aun más rápidamente al torrente circulatorio. Podrá usarse la vía de la médula ósea con la que las contingencias desagradables de la intravenosa son quizá más leves. En los casos graves se ha aconsejado la inyección intralumbal de suero (LORENZ, 1949), que ya fué recomendada por SPERANSKY; la mayoría de autores no creen que tenga una eficaz acción preventiva de las parálisis, pero LORENZ asevera que se consigue un mejor resultado por lo que se refiere a la intensidad de las mismas, particularmente cuando a la inyección intralumbal de suero se acompaña la extracción de cierta cantidad de l. c. r. después de haber practicado el bombeo. La cantidad de líquido extraído es de 10-15 c. c. y la de antitoxina inyectada, de 8-10 c. c. (4.000 - 5.000 U.), previamente calentada a 37°. La maniobra carece de peligros.

*Suficiente.* En cuanto a la dosificación, se han dado diversas cifras. SCHICK recomendó, para casos leves, la dosis de 100 U. por kilo de peso y para casos graves la de 500 U. Por el contrario, BIZ y MABSEN llegan a administrar en estos últimos casos cantidades enormes, del orden de los 800.000 a 1.000.000 de U. Hoy se sigue una pauta intermedia (FRIEDMANN, HORTTIGER) que esquematizaremos así:

Difteria nasal ... ..	15.000 U.
" faríngea ... ..	30.000 U.
" laríngea ... ..	60.000 U.
" maligna ... ..	100.000 - 200.000 U.

La inyección puede hacerse de una vez o bien repartiendo la dosis en dos días.

Se han introducido ciertas innovaciones en el empleo del suero antidiftérico que vamos a resumir a continuación:

1.ª *Sueros concentrados*, con los cuales se consigue administrar gran cantidad de antitoxina en poco volumen de líquido; con la concentración se reducen a una menor



proporción las restantes albúminas séricas con lo que se disminuye la capacidad anafilaxiagena de los sueros.

2.° *Sueros digeridos.* El tratamiento de los sueros con fermentos (proteasas, etc.) consigue reducir en gran proporción los accidentes séricos (véase *Enfermedad del suero*).

3.° *Sueros conteniendo antitoxina B.* Los estudios de O'MARA han llevado al conocimiento de una nueva toxina (toxina B) producida por ciertos tipos de bacilos diftéricos, precisamente los causantes de la difteria maligna. Según su autor, la toxina B sería también antigénica. Por el momento sólo se tienen noticias de un suero que haya sido obtenido conteniendo antitoxina B y empleado, al parecer, con buenos resultados (MAC SWINEY).

4.° *Combinación suero-toxoides.* Siguiendo las ideas de RAMOS de que el toxoide estimula la producción de inmunidad y no es nocivo, es lógico pensar que pueda ser eficaz tal asociación. Sin embargo, el veredicto de varios autores que la han empleado es que no se ha conseguido con ella nada importante.

5.° *Combinación suero antitóxico-suero antibacteriano.* Teniendo en cuenta la mayor gravedad de los casos producidos por las razas *gravis* del bacilo diftérico, MAILLARD y colaboradores han pensado que asociar un factor antibacteriano al tratamiento antitóxico podría ser valioso. Los hechos experimentales dan apoyo a esta nueva terapéutica aunque los estudios clínicos no sean muy convincentes.

### Tratamiento inespecífico

Se han ensayado múltiples medicamentos para coadyuvar con la antitoxina al tratamiento de la difteria: quimioterápicos, antibióticos, vitaminas, hormonas, etcétera, con la pretensión de asignarles un valor casi específico. En la actualidad, dos de estos medios inespecíficos merecen una atención especial en atención a la novedad: los antibióticos y la coarboxilasa.

**Los antibióticos en la difteria.** — JACKSON y colaboradores han hecho un estudio de la sensibilidad *in vitro* del bacilo diftérico a los diferentes antibióticos, obteniendo un espectro que, por orden de eficacia, es el siguiente: *bacitracina*, *penicilina*, *tetramicina*, *cloromicetina*, *neomicina*, *estreptomicina*, *aureomicina*, *estreptomicina*, *aerospirina* y *polimixina*. Los hechos cambian cuando estos antibióticos se emplean *in vivo*. La *penicilina*, uno de los más eficaces *in vitro*, lo es poco *in vivo*, según acuerdo unánime de los autores que la han empleado (BROWN, KARLITZ y SPINELLI, DOOS, etc.); su máxima eficacia parece ser para el bacilo mitis. De todas formas es recomendable administrar la penicilina en todo caso de difteria, pues puede reducir la mortalidad, disminuir la acción morbosa de la toxina y vencer las complicaciones, sobre todo las neumonías. La importancia de la penicilina se hace patente, sin embargo, en un punto de gran importancia epidemiológica cual es la reducción del carácter de portador de gérmenes. Según parece, la escasa eficacia de la penicilina en la enfermedad diftérica se debería a la escasa penetración del antibiótico en las lesiones inflamatorias de la puerta de entrada; por ello KEVY recomienda aplicar el medicamento por vía local y repetidamente.

La *tetramicina*, *in vivo*, es considerada por algunos autores (HEWITT) como más eficaz que la penicilina tanto en aplicación general como local.

La *estreptomicina* y *dihidroestreptomicina* se han mostrado especialmente eficaces en el tratamiento de la difteria experimental (HEWITT). SCHNEIDER se muestra partidario del empleo de la asociación penicilina-estreptomicina con mejores auspicios que cada uno de estos antibióticos empleados por separado. La posibilidad de una acción tóxica de la estreptomicina pone una limitación a su empleo y más teniendo en cuenta que su eficacia no es superior a la de los demás

antibióticos y que puede ser substituída por otros, principalmente por la aureomicina y la terramicina.

La *cloromicetina*, a pesar de su acción marcada *in vitro*, no ha surtido efectos experimentalmente (HEWIT).

De la *aureomicina*, HEWIT ha comprobado una acción eficaz, pero no marcada y KAUSLITZ y colaboradores han conseguido con ella un acortamiento del tiempo de duración de la cualidad de portador de bacilos. La aureomicina y terramicina encuentran una indicación especial en aquellos casos de sensibilidad a la penicilina y en aquellos que alberguen razas bacterianas resistentes a esta última (LALL y KARELITZ).

De los restantes antibióticos, unos han tenido escaso empleo en virtud de su acción tóxica cuando se administran por vía parenteral (neomicina, polimixina y bacitracina) y otros todavía han sido apenas ensayados (eritromicina, aerosporina), aunque no parece hayan de ser muy activos.

En resumen puede concluirse sobre la cuestión de los antibióticos en la difteria diciendo que su empleo, aun de los más eficaces (penicilina, estreptomina, terramicina y aureomicina) no tiene una marcada acción sobre la enfermedad aguda y no permiten prescindir del empleo de la antitoxina. Pero son de valor por disminuir de una manera marcada el tiempo de duración de los portadores y combatir muy eficazmente muchas de las complicaciones de la difteria.

**Oocarboxilasa.** — Recientemente LASCH ha comunicado magníficos resultados del tratamiento de la difteria con oocarboxilasa. Según este autor un punto importantísimo en la patogenia de la difteria maligna sería el trastorno metabólico que conduciría a un defecto en el metabolismo de los hidratos de carbono, con aumento en la sangre del ácido pirúvico y de los ácidos dicarboxílicos, lo cual redundaría en una alteración del círculo de Krebs. La causa de este dismetabolismo sería un defecto de fosforilización de la aneurina. El empleo de la aneurina fosforilizada permitiría corregir el trastorno y conseguir una marcada disminución de la mortalidad por difteria maligna desde el 65 % al 14 %. Sin embargo, estos halagüeños resultados aguardan todavía una confirmación.

Otras medidas de orden médico, inespecíficas, pueden ser de utilidad, sobre todo en los casos de difteria progresiva y tóxica:

En la difteria nasal y cutánea, los antisépticos locales con antibióticos.

En la difteria laríngea y tráqueobronquial, la atmósfera húmeda, moderadamente caliente, oxígeno terapia y aspiraciones de las membranas y sedantes (luminal). Cuidado especial se ha de tener con la administración de morfíacos por su acción depresora del centro respiratorio; sólo se podrán administrar en el crup diftérico cuando se acompañen de una expectación armada.

Los trastornos vasculares de la difteria tóxica se procurarán vencer con estimulantes del tipo del ácido canfólico, como simpatol, veritol, cardiazol, etc.; transfusiones de plasma y sangre. Algunos autores recomiendan los tónicos vasculares enérgicos como adrenalina, efedrina, mientras que otros los desaconsejan. En los casos de intensa adinamia puede ser eficaz la estricnina. Las hormonas córticosuprarrenales (mineral y glicocorticoides) podrán ser seguramente valiosas, aunque hay que señalar que una hipoadrenia intensa, como puede observarse en la difteria del cobayo, no es propia de la especie humana (HOTTINGER). Durante un tiempo se confió mucho en la vitaminoterapia protectora de la pared capilar (vitaminas C y P y rutina), pero los resultados con ella conseguidos son poco apreciables.

Los tónicos cardíacos no tienen ninguna acción profiláctica sobre la miocarditis; sin embargo, son de valor para moderar los trastornos del sistema de

conducción y músculo cardíaco. La mayoría de autores prefieren la estrofantina a la digital.

En casos de intensa agitación o convulsiones, hay que acudir a los sedantes (luminal, cloral).

En casos de parálisis postdiftéricas, habida cuenta que la mayoría de ellas retrogradan completamente sin dejar secuelas, se comprende la escasa necesidad de su tratamiento y, sobre todo, si se tiene en cuenta la ineficacia de los que se han recomendado. Únicamente requieren un exquisito cuidado las parálisis de los músculos de la respiración; es fundamental en este caso asegurar una oxigenación suficiente hasta tanto se haya logrado, por lo menos, una recuperación parcial de las parálisis, acudiendo al empleo de la oxigenoterapia y en caso de necesidad, al biomotor. Al propio tiempo se hará una profilaxis de los procesos inflamatorios pulmonares con la administración de antibióticos.

Además de estas medidas, no se olvidarán las de higiene general: respiración de aire puro, alimentación líquida o semilíquida y vitaminada, conteniendo abundante cantidad de elementos básicos (Ca y Ph): zumos de frutas y azúcares.

### Tratamiento quirúrgico

Se utiliza en los casos de difteria laríngea con objeto de defender, en último extremo, la permeabilidad de las vías aéreas superiores comprometida por la infiltración y, sobre todo, por las membranas diftéricas.

Unos autores (BAGINSKI) han preconizado el empleo precoz de esta terapéutica, mientras que otros (SCHLOSSMANN) se han inclinado por la intervención tardía y no han faltado los que se han colocado en una posición intermedia indicando los procedimientos quirúrgicos cuando la dificultad respiratoria llega a determinados extremos: cuando se emplean los escalenos como músculos auxiliares de la respiración, cuando deja de auscultarse el murmullo vesicular o cuando el pulso se hace arrítmico.

En realidad una terapéutica bien llevada con los tratamientos específico y sintomáticos que hemos citado anteriormente, consigue en muchas ocasiones retrasar la intervención e incluso dar tiempo a que pueda actuar el suero, con lo que cada vez son menos numerosos los casos en los que se ha de recurrir a este tipo de tratamiento.

Dos procedimientos son ya clásicos, con ventajas e inconvenientes cada uno de ellos, que vamos a resumir brevemente:

**Intubación.** — Fue implantado por O'DWYAN.

Tiene las ventajas de ser una intervención incruenta, sin precisar apenas iluminación del campo operatorio.

Los autores americanos la utilizan cada vez menos y no directamente, sino ayudándose de la laringoscopia directa. Usan preferentemente este último proceder con aspiración de las membranas y, si no mejora el cuadro, recurren a la traqueotomía. La intubación la creemos utilísima en las siguientes condiciones:

- 1.º Casos de difteria laríngea, sin participación traqueal.
- 2.º Niños mayores, mayores de 2 años.

3.º Practicarla durante 3 días; desintubar y, si es necesario, nueva intubación durante 2 días más. Así suele ser casi siempre suficiente; si no lo fuera, recomendamos practicar a continuación la traqueotomía, pues tiempo más prolongado de permanencia del tubo o de las maniobras de intubación repetida pueden lesionar traumáticamente la laringe. El uso de tubos de resinas acrílicas



bien pulimentados en lugar de los antiguos tubos metálicos, moderna o suprime esta contingencia.

4.º Realizarla manos expertas, bajo continua vigilancia de los niños, pues existe el peligro de que sea expulsado el tubo al toser o de que se ocluya por las pseudomembranas. Esto hace que prácticamente sólo pueda hacerse en los hospitales.

**Traqueotomía.** — Presenta la ventaja de salvar más el obstáculo. No existe el peligro de obturación (evitando de limpiar repetidamente el tubo interior) y se tiene la posibilidad de practicar fácilmente, en caso necesario, una aspiración endobronquial.

Por el contrario, sus inconvenientes más importantes son los derivados de ser una verdadera intervención quirúrgica (infecciones broncopulmonares, shock operatorio, cicatriz visible, hemorragias, etc.).

Nosotros practicamos siempre la traqueotomía inferior. No hemos observado nunca ningún caso de hemorragia postoperatoria. La consideramos sobre todo indicada en los niños más pequeños, por debajo de los 2 años, en los que corrientemente la difteria progresiva presenta participación traqueal. En ellos puede fracasar por dicha causa la intubación y es de temer la obstrucción brusca del tubo necesariamente angosto.

La administración de preparados sulfamídicos y antibióticos, nos ha dado gran resultado para evitar o moderar las complicaciones postoperatorias; su dosificación la hacemos como en el caso de que el niño tuviera ya declarada una bronconeumonía.

## PROFILAXIS

### Profilaxis de exposición

Es importantísima aunque sabemos que el 97,8 % de los casos de difteria se deben al contagio por portadores sanos y contra éstos poco podemos hacer, pues prácticamente las normas a aplicar contra ellos habrían de alcanzar a toda la población. Sin embargo, también se conoce que una de las fuentes de estos portadores sanos son los enfermos y convalecientes de difteria, por lo que se impone evitar en lo posible que éstos transmitan sus bacilos mediante el aislamiento total del diftérico hasta que 3 frotis de su garganta, practicados con 2 a 3 días de intervalo, hayan resultado negativos. Por otra parte, conviene adoptar medidas con objeto de esterilizarlos lo más rápidamente posible y para ello se habían recomendado las aplicaciones tópicas de suero, la desinfección nasal y corrección de los defectos nasales (desviaciones de tabique, etc.) e incluso la práctica de la amigdalectomía (el mejor proceder clásico). Actualmente se consiguen buenos resultados en este sentido sin necesidad de recurrir al tratamiento quirúrgico, gracias a la introducción de los antibióticos, tal como hemos señalado en el capítulo de tratamiento, empleados tanto en aplicación general como local; para **RESSEX** un tratamiento eficaz es el empleo de las tabletas de penicilina. **TURPIN** y colaboradores emplean la tirotricina en rapé con subnitrate de bismuto al 0,5 %, tres veces al día, o diez veces más concentrado si fuera necesario.

También será necesario someter a los hermanos del enfermo diftérico a una cuarentena de 8 a 14 días.

En lugares de reunión de niños sería de desear una inspección de los adultos con objeto de eliminar a los portadores.

### Profilaxis de disposición

Puede ser:

**Pasiva.** — Está indicada en los hermanos de los niños afectos de difteria o en los niños que están alrededor de un foco de dicha enfermedad y de una manera especial en la práctica hospitalaria, cuando aparece un caso en una sala general.

Su eficacia fué demostrada ya hace años por HANSEN y confirmada ampliamente por FRIEDEMANN. Se lleva a cabo mediante la inyección de 500 U. de antitoxina y tiene una duración aproximada de 3 semanas. La protección que confiere no es, sin embargo, absoluta (DOULL, NETTER, LÖFFLER).

**Activa.** — Si se pretende disminuir la difteria, aunque no sea posible eliminarla del todo, habrá que elevar la inmunidad de los niños para que se conviertan en no susceptibles. De una manera especial es esto importante en los niños pequeños y en los de la edad preescolar, en los que la difteria es más frecuente y más grave. Con la inmunización activa se tiene una medida muy eficaz para luchar contra la difteria y con ella se han conseguido resultados muy halagüeños.

**Tipos de vacuna.** — En el transcurso del tiempo se han empleado varias fórmulas vacunantes, por lo que pueden considerarse varias etapas de la vacunación:

1.ª La de la mezcla de toxina-antitoxina de T. SMITH y von BREHME, la cual tenía muchos inconvenientes derivados de la consideración de que para conseguir la eficacia de la vacunación era necesario un pequeño superávit de toxina, una mezcla subneutral y, si ésta era excesiva, producía fenómenos tóxicos.

2.ª Anatoxina de RAMON; toxoide diftérico con propiedades antigénicas y sin actividad tóxica; producto del tratamiento de la toxina con el formol. Presenta evidentes ventajas sobre la anterior ya que no contiene suero ni derivados del caldo de cultivo, es inocua y produce una buena inmunidad, mucho más rápida y duradera. Sin embargo, cuando se vacuna a niños mayores de 8 años o a adultos se producen reacciones locales con enrojecimiento, hinchazón y hasta necrosis, y también reacción general. Ello se debe a la mayor sensibilidad de tales individuos a las impurezas del toxoide por productos del caldo de cultivo (MYZMAN) que pueden ponerse de manifiesto con la práctica del control al hacer la reacción de Schick (falsa reacción positiva) o bien directamente con la prueba de Maloney.

3.ª Posteriormente se emplearon los toxoides precipitados con el alumbre (GLENNY) o absorbidos con el hidróxido de aluminio (SCHMIDT), con la protamina (VON ROSS) y también el floculado con la antitoxina. Estos toxoides tienen la ventaja de producir un mayor estímulo antigénico al ser más lenta su eliminación y puede vacunarse probablemente con una sola inyección de los mismos, aunque para mayor seguridad son recomendables dos inyecciones.

4.ª La de las vacunas asociadas. Últimamente se ha comprobado la mayor eficacia de la vacunación antidiftérica cuando se asocia a otros antígenos, toxoides o bacterianos. Estas combinaciones, en particular la vacuna triple con toxoide tetánico y antígenos bacterianos pertussis, está convirtiéndose en uno de los medios profilácticos más en boga en la actualidad. Aparecido el proceder en Estados Unidos, se está extendiendo el mismo por todo el mundo de una manera vertiginosa (Cap. VII).

**Edad en que se ha de realizar la vacunación.** — Teniendo en cuenta que la difteria se hace ya frecuente a partir del año de edad, es condición indispensable

que por esa fecha esté el niño ya vacunado. Si se hace la vacunación con toxoide diftérico solo, se administrará la vacuna a partir del 6.º mes y antes del 11.º, aunque podrá retrasarse algo más si esta época coincide con un período sin morbilidad (verano). Sin embargo, nunca se esperará a hacer la vacunación después de los 15 meses.

Si se emplea vacuna triple, en atención a que el niño debe haber conseguido una inmunidad antitosferinosa en edad muy temprana, pues es en los lactantes pequeños en los que la tosferina produce mayores estragos, la vacunación se empleará mucho más pronto, a los 2 meses. La idea de vacunar a edad tan temprana ha conseguido muchos adeptos, particularmente en los Estados Unidos. La posibilidad de vacunar a niños tan pequeños ha sido demostrada recientemente por VAHLQUEST y MARTIN DU PAIN. Con antígenos potentes un pequeño lactante puede elaborar fácilmente anticuerpos.

El tiempo más indicado para practicar la vacunación es el de abril-junio y el de octubre-noviembre.

**Técnica de la vacunación.** — La vacunación triple (v. cap. VII), se aplica en inyección subcutánea, en el muslo, brazo o espalda, a base de 0,5 c. c. por inyección, repetida cada 3-4 semanas hasta un número de 3 inyecciones. A los 18 meses se pondrá una primera inyección de recuerdo y a los 3-4 años una segunda.

**Contraindicaciones de la vacuna.** — Habida cuenta de que con las vacunas asociadas se admite que se produce un aumento de la sensibilidad a la poliomielitis (MARTIN, McCLOSKEY, GERREN) será recomendable no vacunar en tiempo de epidemia o de aumento de la incidencia estacional de esta enfermedad (meses de julio a septiembre).

Por otra parte, las contraindicaciones de la vacunación antidiftérica son aproximadamente las mismas que las de la antivariólica: enfermedades agudas, enfermedades del sistema nervioso, etc.

Durante una epidemia existe el peligro de que la vacuna aumente la sensibilidad para la dolencia por ser solicitado artificialmente el sistema inmunitario. Si hubiera necesidad de vacunar es recomendable entonces administrar conjuntamente 500 U. de suero.

**Resultados de la vacunación antidiftérica.** — Los resultados medidos con la prueba de Schiek y con el contenido de anticuerpos del suero sanguíneo demuestran, con acuerdo unánime, que la vacuna es muy eficaz. Los resultados son excelentes también teniendo en cuenta el curso que sigue la difteria en los vacunados. En ellos la enfermedad es más benigna, disminuyendo de una manera bien patente las formas progresivas y el erup diftérico. Asimismo las diversas estadísticas llevadas a cabo en los países europeos durante los últimos años permiten suponer que el descenso de la morbilidad, mortalidad y letalidad, por lo menos en parte, hay que atribuirlo a la eficacia de la vacunación. Queda aún un abismo que salvar: el de la difteria maligna, contra la cual los medios profilácticos poco pueden todavía.



## BIBLIOGRAFIA

## Trabajos de conjunto

- BRADFORD. — *Tratado de Pediatría de Mitchell-Nelson*. Ed. esp. Salvat, 1951, 1 vol. página 702.
- FRIEDMAN. — *Tratado de Med. Int.* de Bergmann-Staehlin-Salle. Ed. esp. de la 3.ª edición. Labor, 1942, 1 vol. 1.ª parte, págs. 325.
- HARRIS-MITMAN. — *Práctico clínico de las enfermedades infecciosas*. Ed. esp. Miguel Servet, 1932, págs. 151.
- HOTTINGER. — *Handbuch der inn. Med.* Springer, 1952, 1 Band, 1. Teil, pág. 1243.
- SCHICK. — *Tratado encic. Enfermedades de la Infancia*. Ed. esp. 1954, de la 4.ª ed. alemana, Vol. II.

## Bibliografía más reciente

- HAEMGHYNER. — Schw. Woch. 1230, 1947.
- BRAUN. — Sew. Zbl. Path. u. Bakt. 1, 113, 1938.
- BRUYN. — A. J. Med. Sci. 219, 418, 1950.
- CROWE y WALKER. — Cit. HOTTINGER.
- CHICARI. — W. Kl. Woch. 685, 1935.
- DE RIDDER. — Die akuten Zivilisationserkrankungen. Thieme Verlag, Leipzig, 1934.
- DEKKE, GILPIN, NOLIN. — Bull. Acad. Med. Paris, 128, 574, 1944.
- DEKREUF. — Z. exp. Med. 100, 654, 1937.
- DUGA. — Brit. Med. Jour. II, 8, 1945.
- FELIX y JOVELLÉ. — Cit. HOTTINGER.
- FENAKEL. — Ein Beitrag zur Epidemiologie der Diphtherie im zwanzigsten Jahrhundert. Sup. Ann. Paed., 56, 1933.
- FROESHEK. — Proc. Soc. exp. Biol. u. Med. 58, 330, 1945.
- GEFFEN. — Cit. HOTTINGER.
- GOZÁLEZ FURÉ.
- GOTTSTEIN.
- GRANTZ. — Arch. f. Hyg. 52, 428, 1932.
- GUNDEL y ERZIN. — Zbl. Bakter. 136, 24, 1936.
- GUNDEL y ERZIN. — Klinische Woch. 1164, 1935.
- GUTHRIE, MARSHALL, MON. — Cit. HOTTINGER.
- HAMBURGER. — Die Diphtherie.
- HEWIT. — Brit. J. of Exp. Path. 217, 1951.
- HORNUNG. — Z. Immun. Forsch. 104, 118, 1943.
- HOTTINGER y LORENZ. — Cit. HOTTINGER.
- HOVEN VAN GUNDEKEREN. — Z. Imm. Forsch. 83, 54, 1934.
- JACKSON y col. — J. of Pediatrics, 37, 718, 1950.
- JÜRGENS:
- KARLITZ y col. — J. of Ped. 36, 545, 1953.
- KARLITZ y SPINELLI. — Pediatrics, 8, 639, 1953.
- KASOWITZ. — Z. exp. Med. 41, 160, 1924.
- KIESEL. — Diphtherische Herzkomplication. Stähle u. Friedel. Stuttgart, 1946.
- LALL y KARLITZ. — J. of Ped. 43, 37, 1953.
- LARR. — Ann. Paed.
- LAMKE y LÜCK. — Zbl. Bakt. 135, 171, 1950.
- LORENZ. — Cit. HOTTINGER.
- MARTIN. — Arch. Dis. in Child. 25, 1, 1950.
- MARTIN DU PAN. — Contribution à l'étude des relations entre l'âge et l'innocuité pendant la jeunesse. Supl. Ann. Paed. n.º 52, 1952.

- MARLAND y MARSHALL. — *Lancet*, 2241, 1935.  
 McCLOSKEY. — *Lancet* I, 659, 1930.  
 McLEOD. — *Bact. Rev.* 7, 1, 1943.  
 McSWENNY. — *Lancet* I, 208, 1941.  
 MORTON y ANDERSON. — *Proc. Soc. exp. Biol. u. Med.*, 46, 272, 1941.  
 MÜLLER y MÜLLER. — *J. of Imm.* 40, 21, 1941.  
 NEIMANN. — *J. Inf. Dis.* 86, 290, 1950.  
 O'MEARA. — *J. of Path.*, 57, 81, 1940.  
 ORR-EWING. — *J. of Path.*, 53, 107, 1946.  
 PAPERKIMER y HENDER. — *J. of Biol. Chem.* 171, 701, 1947.  
 PARSONS y WRIGHT. — *Lancet* I, 882, 1938.  
 PASCHLAK. — *Machr. Kinderheil.* 1950.  
 PROCHAZKA. — *Act. Paed.* 22, 458, 1937.  
 REIDNEY y NEWELL. — *Schw. Z. Path. u. Bak.* 6, 407, 1943.  
 RENOU. — *Lyon Méd.* 977, 1941.  
 REY. — *J. A. M. A.*, 136, 85, 1948.  
 ROSE. — *M. J. of Austr.* 2, 42, 1945.  
 SCHMIDT. — *Acta Médica Hispánica*, 89, 1942.  
 SCHNEIDER. — *Arzt. Woch.* 8, 223, 1953.  
 SCHWENKER y MOLL. — *Bull. J. Hopkins Hosp.* 1948.  
 SECKEL. — *Die Typologie der Halsdiphtherie*. S. Karger, Berlin, 1937.  
 STROEDER. — *Erg. d. Inn. Med.* 62, 382, 1942.  
 VAHLQUIST. — *VIème Congrès International de Pédiatrie*, Zurich 1950.  
 VOOR. — *Trat. Enc. Enf. Infancia*. Recientes adquisiciones pediátricas. Trad. esp. Barcelona, 1944.  
 WEICHENANDT y PAPP.  
 WINKLER. — *Zbl. Bakt.* 154, 180, 1949.  
 WINKLER y KÖNIG. — *Zbl.* 153, 9, 1948.  
 ZINSSER. — *Cl. HOTTINGER*.  
 ZINSSER. — *Textbook of Bact.* 9.<sup>a</sup> ed. 1948.  
 ZIRONT. — *Z. Imm. Forsch.* 99, 306, 1941.







## DIFTERIA AMIGDALAR. A PROPÓSITO DE DOS CASOS OBSERVADOS EN 1979

F.A. Moraga Llop, J.L. Alonso Pizarro, J. Cros Pujol,  
M. Boronat Rom y A. Edo Martínez \*

### Introducción

La difteria es, en la actualidad, una enfermedad de presentación poco frecuente en nuestro medio. En algunas ocasiones, cuando las inmunizaciones no han sido correctas y en ambientes sociales bajos, circunstancias que suelen asociarse muchas veces, todavía continúan detectándose casos aislados de esta enfermedad, lo que justifica que el clínico la tenga presente en el diagnóstico diferencial de las amigdalitis membranosas. Por este motivo, hemos creído conveniente la presentación de dos casos de difteria amigdalar, observados el pasado año en nuestro Servicio de Urgencias.

### Observaciones clínicas

**CASO 1.** Niña de 4 años de edad que consulta por presentar, desde hace tres días, fiebre (temperatura axilar: 38,1°C), odinofagia y, en los dos últimos días, observan además sangre roja mezclada con la saliva. Es diagnosticada de amigdalitis y tratada con amoxicilina, fenilbutazona y una dosis de penicilina-G-procaína.

Entre los antecedentes personales destacan la ausencia de inmunizaciones y un ambiente social bajo. La madre no refiere ninguna enfermedad anterior en relación con la actual y comenta que una hermana de esta paciente presenta unos síntomas parecidos (caso 2).

**Exploración física.** — Buen estado general. Afebril. Halitosis. Amígdalas hipertróficas, con presencia de membranas úlcero-necróticas, que se extienden

(\*) Clínica Infantil de la Seguridad Social, Barcelona. Direc. Prof. A. Ballabriga

hacia línea media, de color blanco-grisáceo y que sangran con facilidad al intentar desprenderlas con el depresor; en amígdala derecha se observan además algunas vesículas. Adenopatías submaxilares bilaterales. El resto de la exploración no muestra alteraciones significativas.

Se instaura tratamiento con penicilina-G-procaína durante ocho días y posteriormente una dosis de penicilina-G-benzatina. En visitas sucesivas continúa afebril, con buen estado general y desaparecen progresivamente las lesiones amigdalares, con normalización total a los 12 días. En un control clínico, a los 30 días del inicio de la enfermedad, aparece voz gangosa y regurgitación nasal del alimento, apreciándose parálisis velopalatina y estrabismo en ojo izquierdo; estas manifestaciones neurológicas desaparecen 15 días después de su presentación.

Exámenes complementarios. — Hematocrito, 37 %. Recuento de leucocitos, 9.000/mm<sup>3</sup>. Fórmula: cayados, 5; segmentados, 56; linfocitos, 34 y monocitos, 5 %. Reacción de Paul-Bunnell, positiva a 1/8. En el cultivo de frotis faríngeo se desarrolló una flora bacteriana normal sin significación clínica; en el cultivo de un fragmento de membrana amigdalár, por siembra en placas de agar-sangre igual que el anterior, se desarrollan abundantes colonias de un bacilo gram-positivo, que bioquímicamente corresponde a *Corynebacterium Diphtheriae*, cuyo estudio toxicogénico, mediante inoculación al cobaya, es positivo. La investigación de virus en frotis faríngeo, por siembra en células de riñón de mono, mediante pruebas de neutralización, permite identificar el virus del *Herpes Simplex*.

CASO 2. Niña de 9 años de edad, hermana de la anterior enferma, que acude por indicación nuestra, y que presenta odinofagia desde hace cuatro días. También fue diagnosticada de amigdalitis y recibió idéntico tratamiento. Un día antes de ser visitada por nosotros presenta fiebre (temperatura axilar: 39.1° C). Los antecedentes y la exploración física son superponibles a los del caso 1, excepto las vesículas amigdalares que no se observan en esta enferma.

Exámenes complementarios. — Hematocrito, 36 %. Recuento de leucocitos, 9.500/<sup>3</sup>. Fórmula: eosinófilos, 1; cayados, 11; segmentados, 61; linfocitos, 22 y monocitos, 5 %. Reacción de Paul-Bunnell, negativa. En los cultivos de frotis faríngeo y de un fragmento de membrana amigdalár, realizados mediante siembras en placas de agar-sangre, se desarrollan algunas colonias de un bacilo gram-positivo, que bioquímicamente corresponde a *Corynebacterium Diphtheriae*, demostrándose su toxigenicidad. La investigación de virus en frotis faríngeo es negativa.

Se instaura el mismo tratamiento y sigue una evolución paralela a la hermana menor.

Los cultivos de control de frotis faríngeo practicados a las dos hermanas y a los demás miembros de la familia, fueron negativos. Se declararon ambos casos a Sanidad, que procedió a la vacunación masiva en la zona donde residían estas enfermas.

## Comentarios

La difteria es la principal enfermedad bacteriana que, debida a la inmunización activa en masa, es poco frecuente en la actualidad (<sup>1</sup>). La campaña de vacunación, iniciada en España a partir de 1965, ha producido una disminución espectacular del número de casos declarados (<sup>2</sup>). En estos

últimos años, a partir de 1976, se declararon anualmente 10,4 y 8 casos, y en 1979 la cifra aumentó a 17, dos de los cuales pertenecen a la provincia de Barcelona y corresponden a las enfermas que son el motivo de esta publicación (datos del Boletín Epidemiológico de la Dirección General de Salud Pública). Estos casos suelen corresponder a personas no inmunizadas o insuficientemente vacunadas, como ocurre en nuestras pacientes.



Entre las características clínicas más destacables de la angina diftérica, que, ocasionalmente, de forma aislada o combinada, pueden presentarse en algunas amigdalitis atípicas, hay que señalar la presencia de membranas de color blanco-grisáceo, fuertemente adheridas a la mucosa subyacente, las cuales sangran con facilidad al intentar desprenderlas y que, además de recubrir ambas amígdalas, tienden a invadir velo del paladar, úvula, resto de faringe, etc.; la fiebre no suele ser elevada (1-4).

En la difteria amigdalar debe establecerse el diagnóstico diferencial con las amigdalitis atípicas, con presencia de membranas o pseudo-membranas, como son la mononucleosis infecciosa, otras amigdalitis víricas, especialmente las herpéticas, algunas amigdalitis estreptocócicas, la angina úlcero-membranosa de Plaut-Vincent y otras amigdalitis asociadas a hemopatías, como la agranulocitosis y la leucocitosis (5-7). Se han comunicado también otras etiologías que son muy raras en niños (8).

El diagnóstico clínico debe confirmarse mediante cultivos de las secreciones faríngeas que han de incluir a los contactos más próximos, con la finalidad de detectar portadores asintomáticos, de gran importancia epidemiológica (9).

La mayoría de autores consultados (1-4) coinciden en que ante una amigdalitis atípica membranosa, con fundada sospecha clínica de que pueda tratarse de una difteria, debe procederse a un tratamiento con penicilina y antitoxina diftérica, hasta que se recibe el informe bacteriológico. La antitoxina ha de administrarse con las debidas precauciones ya que, al tratarse de un suero heterólogo, puede ocasionar reacciones adversas graves.

En nuestras enfermas se instauró inicialmente tratamiento con penicilina, decidiéndose por el momento no administrar la antitoxina, ya que en el primer dictamen bacteriológico, recibido a los dos días, se comunicaba únicamente el hallazgo de un virus, en una de las pacientes, el cual correspondió al virus del *Herpes simplex*, que también puede producir una amigdalitis exudativa importante (10). La identificación posterior del bacilo diftérico coincidió con la curación de las enfermas, las cuales presentaron, un mes después del inicio de la enfermedad, complicaciones neurológicas características de la difteria, que no dejaron secuelas.

La experiencia vivida con estas dos enfermas nos permite destacar las siguientes conclusiones:

1. La vacunación de la población infantil y las revacunaciones en los adultos, cada 10 años, deben practicarse sistemáticamente.
2. Ante un enfermo con sospecha de angina diftérica debe realizarse una anamnesis cuidadosa sobre las inmunizaciones recibidas.
3. Es conveniente practicar un cultivo de frotis faríngeo, para bacterias y virus, en cualquier niño con una amigdalitis atípica membranosa.

### Resumen

Los AA. describen los casos de difteria en dos hermanas. Se destacan los buenos resultados obtenidos con la vacunación y se insiste en la sospecha sistemática en aquellos niños con amigdalitis membranosa atípica.

### Resum

Els autors descriuen uns casos de diftèria a dues germanes. Hom destaca els bons resultats obtinguts amb la vacunació i s'insisteix en la sospita sistemàtica que ha d'encetar tot nen amb una amigdalitis membranosa atípica.

### Summary

The authors describe two sisters suffering from tonsillar diphtheria. Mention is made about the good results obtained thanks to the systematic vaccination. Atypical membranous tonsillitis should rise the possibility of diphtheric infection.

### Bibliografía

1. Hodes, H.L.: Difteria. *Clin. Pediatr. Norteam.* 2441, 1979.
2. Mezquita López: citado por R.T.D. Emond, B<sup>o</sup>.
3. Emond, R.T.D.: Difteria. *Medicine*, 11:26, 1975.
4. Serigo Segarra, A.: *Medicina Preventiva y Social*, León, Editorial-Litografía Everest, tomo 2, pág. 1.738, 1972.
5. Barnett, H.L.: *Pediatría*, Barcelona, Editorial Labor, S. A., tomo 1, pág. 713, 1977.
6. Nelson, W. E., Vaughan, V.C., McKay, R.J.: *Tratado de Pediatría*, Barcelona, Salvat Editores, S. A., 7a. Edición Española, pág. 635, 1980.



Este libro se terminó de imprimir  
el 30 de octubre de 2015,  
año en que se conmemora  
el 40 aniversario de la implantación  
del 1<sup>er</sup> calendario de vacunaciones  
para toda España

\* \* \*







