

Capítulo 21

VACUNACIONES EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y EN EMBARAZADAS

Á. Domínguez^{1,2}, V. Pastor^{3,4}, C. Sanz^{3,4}, L. Salleras^{1,2}

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²CIBER Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

³Servicio de Medicina Preventiva. Hospital La Princesa. Madrid.

⁴Universidad Autónoma de Madrid.

RIESGO DE PADECER DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

Las enfermedades inmunoprevenibles que pueden afectar al feto o al neonato son el tétanos, la rubéola, la varicela, la parotiditis, el sarampión, la gripe y la tosferina.

Tétanos

El tétanos neonata (1) es una forma generalizada de enfermedad que ocurre sólo en niños nacidos de madres inadecuadamente inmunizadas (1). Habitualmente se produce a consecuencia de procedimientos obstétricos no apropiados, cuidados posnatales deficientes o por la aplicación de determinadas prácticas culturales, como aplicación de heces de animales o de tierra sobre la herida umbilical. Aunque en los países desarrollados no es problema, en los países en vías de desarrollo sí lo es, sobreviniendo la muerte por bronconeumonía o hemorragia pulmonar principalmente, aunque también trastornos como hepatitis, onfalitis, hemorragia cerebral y trombosis pueden provocar la muerte. Los recién nacidos que sobreviven a la enfermedad desarrollan daño cerebral (2).

Rubéola

El virus de la rubéola tiene capacidad para afectar todos los órganos del feto, variando, en función del momento del embarazo en que se produce la infección, el tipo de lesiones producidas (3, 4). Si la infección se produce en las doce primeras semanas de embarazo, la frecuencia de anomalías es muy superior que si se produce más tarde (Tabla I) (5). Después de la semana 20, el síndrome de la rubéola congénita (SRC) es raro (6).

Evaluando conjuntamente las series de diversos autores (Tabla II), se observa que si la infección se produce en las semanas 13 a 16 de embarazo el 16,7% de los niños presenta lesiones, pero cuando la infección se produce entre las semanas 17 a 20, sólo el 5,9% las presenta y si es después de la semana 20, el porcentaje disminuye al 1,7% (7)

Las lesiones que presentan los niños que nacen de madres que han padecido la infección, constituyen el síndrome de rubéola congénita, caracterizado por retrasos importantes en el crecimiento y desarrollo, microcefalia, cataratas, hepatoesplenomegalia, defectos cardíacos, sordera y meningoencefalitis,

entre otros signos y síntomas. En la Tabla III se muestra la distribución de las lesiones en diversos estudios (8).

Tras el nacimiento la sordera puede empeorar y puede aparecer glaucoma, cataratas, desprendimiento de retina y problemas esofágicos (8), así como también diabetes y tiroiditis (9, 10).

Algunos autores también relacionan la infección por virus de la rubéola durante el embarazo con el autismo (11).

Tabla I. Edad de gestación cuando se produce la infección por virus de la rubéola y anomalías observadas

	Mes de embarazo			
	1	2	3	4
Peso < 2.500 g	9/21	9/21	10/18	0/2
Embarazo < 38 s	5/21	2/21	4/18	0/2
Retraso crecimiento	7/21	5/20	7/17	0/2
Defectos oculares	14/21	9/21	9/18	0/2
Defectos cardíacos	17/21	13/21	6/18	0/2
Sordera	8/18	10/18	11/17	2/2
Retraso mental	7/20	7/20	8/10	0/2
Microcefalia	3/18	2/19	4/17	0/2

Fuente: Plotkin et al (6).

Tabla II. Incidencia de efectos provocados por la rubéola en niños infectados en el útero después del 1^{er} trimestre según edad gestacional

	13-16 semanas	17-20 semanas	> 20 semanas
Meckham	7/73 (10%)	4/40 (10%)	1/11 (9,1%)
Vejtorp Mansa	0/4	1/14 (7%)	1/16 (6,2%)
Muller et al	9/26 (35%)	0/10	0/53
Grillner et al	4/17 (23%)	2/54 (3,7%)	0/35
Total	20/20 (16,7%)	7/118 (5,9%)	2/115 (1,7%)

Fuente: Best et al (7).

Tabla III. Frecuencia de manifestaciones clínicas en niños con síndrome de rubéola congénita en diversos estudios

Manifestación clínica	Nº de estudios	Nº de sujetos estudiados (%)
Daño auditivo	10	68/113 (60)
Defectos cardíacos	9	45/100 (45)
Microcefalia	3	13/49 (27)
C	3	16/65 (25)
Peso < 2.500 g	2	5/22 (23)
Hepatoespnomegalia	6	13/67 (19)
Púrpura	5	11/65 (17)
Retraso mental	2	2/15 (13)
Meningoencefalitis	3	5/49 (10)
Huesos radiolúcidos	3	3/43 (7)
Retinopatía	3	2/44 (5)
Fuente: Reef et al (8)		

En España, la tasa de hospitalización por rubéola en el periodo 1997-2006 fue de 0,065 por 100.000 personas-año, pero la tasa más elevada se observó en los grupos de 21 a 30 años (0,136 por 100.000) y de 31 a 40 años (0,117 por 100.000); estas hospitalizaciones se deben fundamentalmente a infecciones ocurridas durante la gestación (12).

A nivel mundial se estima que el número de casos de SRC es de más de 100.000 (entre 17.146 a 269.223) y en Europa el número estimado es de 12 casos, con unos intervalos que van de 1 a 983 (13).

La reinfección por el virus de la rubéola también puede ocurrir. Cuando ocurre una reinfección asintomática en el embarazo se considera que el riesgo para el feto es mínimo (infección congénita <10%), pero si la reinfección ocurre en las primeras 12 semanas de embarazo puede presentarse infección fetal y SRC (14, 15)

Varicela

Puesto que la mayoría de adultos tienen anticuerpos frente a la varicela, la incidencia de varicela en el embarazo es baja. La varicela adquirida durante el embarazo puede tener graves consecuencias para la madre y para el feto.

La varicela puede ser más grave en embarazadas que en otros adultos y además puede ocasionar aborto espontáneo, muerte fetal y parto prematuro, así como también el síndrome de varicela congénita.

La morbilidad fetal es superior en mujeres embarazadas con varicela. Durante el embarazo, el virus de la varicela puede lesionar el sistema nervioso central del feto, cicatrices permanentes en la piel, aplasia en las extremidades, coriorretinitis, microftalmia, atrofia óptica, cataratas, síndrome de Horner, ceguera, retraso mental, y una elevada incidencia de zóster y de muerte en la infancia. Esta constelación de problemas se conoce como síndrome de la varicela congénita y se presenta entre el 0,4 al 2% de las mujeres con varicela durante el embarazo, estimándose que el riesgo es mayor si la infección de la madre ocurre en el primer trimestre. El riesgo de síndrome

fetal es 0,4% cuando la infección ocurre en las semanas 1 a 12, y 2 % cuando la infección ocurre entre las semanas 13 y 20. Se ha descrito algún caso de varicela congénita después de la semana 20 (hasta la semana 28). Existe una alta correlación entre anomalías de los miembros y daño grave del Sistema Nervioso Central (16).

El mayor riesgo de embriopatía grave se sitúa en las primeras 20 semanas de embarazo, y su frecuencia es inferior al 2% (17). Si la infección de la madre se produce en fase más avanzada del embarazo, las lesiones consisten en cicatrices cutáneas, atrofia de extremidades, defectos oculares unilaterales, alteraciones del sistema nervioso central y trastornos del tracto urinario y gastrointestinal (18).

Aunque se han comunicado algunos casos de anomalías fetales si una mujer embarazada padece herpes zóster, no hay evidencia de que la recurrencia de infección por el virus de la varicela cause síndrome de varicela congénita o neonatal.

Si la varicela materna ocurre en los últimos cinco días de la gestación o en los dos primeros días de vida, el riesgo de que el recién nacido presente varicela neonatal es elevado (tasa de ataque del 20%) debido a su inmadurez en la inmunidad celular. En estos niños se presenta varicela generalizada, lesiones hemorrágicas en la piel y neumonía primaria por virus de la varicela y una letalidad que alcanza el 30% (16, 19, 20).

Parotiditis

La infección por el virus de la parotiditis durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a mortalidad fetal. En un estudio de casos y controles se observó que en el 27,3% de las mujeres que habían padecido parotiditis se produjo muerte fetal frente al 13% en las mujeres que no padecieron la infección (21).

Además, el virus de la parotiditis se ha aislado en los productos de abortos espontáneos (22).

La infección por el virus de la parotiditis también se ha relacionado con la fibroelastosis endocárdica (23). Aunque éste ha sido un tema discutido (24), en más del 70% de pacientes que presentan dichas lesiones mediante técnicas de PCR se ha detectado la presencia del virus (25).

También se ha aislado el virus en niños nacidos de madres con parotiditis, presentando lesiones que pueden ser leves, como inflamación de la parótida (26), o más graves, como la neumonía o el distress respiratorio (27).

En las mujeres embarazadas que padecen parotiditis en el primer trimestre del embarazo se ha observado incremento de aborto espontáneo o muerte intrauterina fetal, pero no hay evidencia de que el virus del sarampión ocasione defectos congénitos (6, 28, 29).

Aunque la vacunación durante el embarazo no se ha relacionado con malformaciones congénitas, el embarazo debe evitarse en las 28 días siguientes a la vacunación por tratarse de un virus atenuado (30).

Sarampión

La infección por el virus del sarampión durante el embarazo está asociada a aborto espontáneo, parto prematuro y muerte fetal (6, 31), así como bajo peso al nacer (32).

El sarampión congénito es extremadamente raro, aunque se ha asociado a la panencefalitis esclerosante subaguda (33).

En las mujeres que padecen sarampión en la fase tardía del embarazo, los niños pueden presentar exantema congénito (34) o lo desarrollan durante los diez primeros días de vida (35). La neumonía es una complicación frecuente en la embarazada que padece el sarampión (32).

Aunque la vacunación durante el embarazo no se ha relacionado con malformaciones congénitas, el embarazo debe evitarse en los 28 días siguientes a la vacunación por tratarse de un virus atenuado (30).

Gripe

La infección por virus de la gripe en embarazadas, especialmente cuando se hallan en su tercer trimestre de embarazo, se ha asociado a un mayor riesgo de hospitalización por problemas cardiorrespiratorios que en mujeres no embarazadas (36). Este mayor riesgo se explica por el aumento del consumo de oxígeno, la disminución de capacidad pulmonar y los cambios en la función inmunológica (37). Respecto al daño que puede producir la infección en el feto, algunos estudios señalan que puede producir retraso en el crecimiento fetal y bajo peso al nacer (38). También se ha sugerido que la infección por virus de la gripe durante el embarazo podría ocasionar aborto espontáneo y muerte fetal (39). Algunos autores relacionan la infección gripal durante el embarazo con la esquizofrenia (40).

En neonatos, la infección por virus de la gripe puede ser grave, ocasionando sepsis, neumonía y arritmia cardíaca (41, 42). Además, hay que tener en cuenta que dicha infección puede presentarse en forma de brotes nosocomiales (43). También se ha relacionado con la muerte súbita (44).

Tosferina

La tos ferina es una enfermedad transmisible endémica que típicamente antes de introducir la vacunación ocasionaba picos epidémicos cada 2-5 años (45, 46). La introducción de la vacunación en los calendarios infantiles no parece haber variado la presentación epidémica de la enfermedad, lo cual sugiere que la circulación del virus en la comunidad no se ha visto afectada por los programas de vacunación (47). La contagiosidad de la enfermedad es muy elevada: 90% de los convivientes de un caso que son susceptibles contraen la infección. En personas que han padecido la enfermedad se han descrito segundos ataques de la enfermedad tanto en la era prevacunacional (48) como más recientemente (49).

Los estudios realizados en mujeres embarazadas no muestran una mayor morbilidad ni mortalidad respecto a mujeres no embarazadas ni tampoco han evidenciado muertes fetales o alteraciones en el desarrollo fetal. Sin embargo, el riesgo de muerte o de enfermedad grave es muy elevado en los niños menores de 6 meses y permanece elevado hasta que los niños no han recibido las dos primeras dosis de vacuna antipertúsica (50).

Los padres y especialmente las madres, se han identificado como la fuente más importante de tosferina en lactantes.

Diversos estudios apoyan la existencia de transmisión de anticuerpos antipertusis a través de la placenta. La sangre de cordón umbilical de recién nacidos de mujeres que habían recibido la vacuna Tdap durante el embarazo o poco antes muestran mayor título de anticuerpos antipertusis que las de mujeres que no habían recibido la vacuna (51, 52). La efectividad de la vacunación materna para prevenir la tosferina

en el recién nacido todavía no se ha podido evaluar, pero se piensa que los anticuerpos antipertusis pueden evitar la infección o modificar la gravedad de la enfermedad, ya que la vida media de los anticuerpos transferidos a través de la placenta es de unas 6 semanas. Además, una mujer que ha recibido la vacuna Tdap durante el embarazo probablemente continuará protegida durante el parto, por lo que es menos probable que pueda transmitir la enfermedad en las primeras semanas de vida de su hijo. Modelos matemáticos han sugerido que la vacunación del 90% de contactos convivientes de los recién nacidos junto a la vacunación del 75% de los adolescentes de la población podría prevenir el 75% de los casos de tos ferina en menores de 2 años (54). La vacunación de los padres antes de salir del hospital podría prevenir casi el 40% de casos y muertes en lactantes (55).

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

Vacunación antitetánica

En 1989 la Asamblea Mundial de la Salud acordó la resolución de eliminar el tétanos neonatal (reduciéndolo a menos de 1 caso por cada 1.000 nacidos vivos) en el año 1995, pero este objetivo no se ha podido alcanzar todavía. Un impedimento importante ha sido la diseminación de información incorrecta sobre el propósito de las campañas de vacunación, señalando que la vacuna era un contraceptivo o esterilizante encubierto.

Para prevenir el tétanos neonatal la mejor estrategia preventiva es la vacunación universal, y si ello no es posible, la inmunización de mujeres en edad fértil o embarazadas (56).

Estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud han demostrado que dicha inmunización conlleva una reducción considerable de la incidencia de tétanos neonatal (57). Para reducir la incidencia y letalidad del tétanos neonatal se han adoptado diversas estrategias: a) educar a las mujeres embarazadas en relación al peligro de utilizar material contaminado para cortar el cordón umbilical y cubrir la herida umbilical; b) formar a las comadronas en la aplicación de técnicas asépticas; c) inmunizar a todas las mujeres en edad fértil y d) inmunizar a las mujeres embarazadas cuando la inmunización universal no es posible (58).

Los niños nacidos de madres que han sido inmunizadas durante el embarazo tienen niveles adecuados de anticuerpos circulantes y están protegidos frente a la enfermedad. Las madres que han recibido dos dosis de toxoide tetánica durante el embarazo transfieren niveles elevados de antitoxina tetánica a los recién nacidos (59). Por ello la OMS recomienda que todas las mujeres embarazadas deben haber recibido, por lo menos, dos dosis de vacuna (60).

Los CDC recomiendan la administración de una dosis de vacuna Tdap a todas las mujeres embarazadas durante cada embarazo, independientemente del número de años transcurridos desde la última dosis de Td (61, 62).

La administración de dos dosis de vacuna antitetánica con un mes de diferencia por lo menos, dando la última dosis 2 semanas antes de la fecha prevista del parto, proporciona títulos protectores a más del 80% de los recién nacidos (58). La segunda dosis es preferible darla 4 semanas o más antes del parto para asegurar títulos de anticuerpos elevados y la máxima transmisión transplacentaria. La eficacia protectora de dos dosis se estima que dura hasta tres años y que la administración de una

tercera dosis protege durante 10 años; se recomienda una dosis en el primer contacto que se tenga con la embarazada, la segunda dosis 6-8 semanas más tarde y la tercera dosis 6-12 meses más tarde o en el próximo embarazo. La 4ª dosis de recuerdo debería administrarse transcurrido un año desde la tercera dosis o en el próximo embarazo. La 5ª dosis de recuerdo debería administrarse transcurrido un año desde la cuarta dosis o en el próximo embarazo (60).

Aunque no hay evidencia de que los toxoides diftérico y tetánico sean teratógenos, se recomienda esperar al segundo trimestre de embarazo para la vacunación (63, 64).

Vacunación antirrubéola

El principal beneficio que supone la vacunación de las mujeres en edad fértil seronegativas al virus de la rubéola es prevenir la infección por el virus de la rubéola durante el embarazo, y consecuentemente el aborto.

La vacunación antirrubéola induce una respuesta inmunitaria que es similar a la que produce la infección natural (65).

La vacuna no debe administrarse a embarazadas. Según los datos de los CDC obtenidos a partir de situaciones en las que inadvertidamente se vacunó a una mujer embarazada en las dos semanas previas o en las 6 semanas posteriores a la concepción, el riesgo de rubéola congénita es 1,3%. De los nacidos, el 2% tenía infección subclínica, pero ninguno tenía defectos congénitos. Por ello la vacunación durante el embarazo no debería considerarse un motivo para interrumpirlo (30).

Todas las mujeres en edad fértil, especialmente las que proceden de zonas en las que la vacuna antirrubéola no se administra sistemáticamente o donde tienen coberturas bajas deberían recibir una dosis de vacuna triple vírica a no ser que demuestren tener inmunidad frente a la enfermedad (prueba escrita de vacunación o confirmación de laboratorio de haber padecido la enfermedad).

Una vez terminado el embarazo, las mujeres que no tienen evidencia de inmunidad frente a la rubéola deberían recibir una dosis de vacuna antes del alta y recomendarles que eviten el embarazo en los 28 días siguientes a la vacunación (6).

La necesidad de una segunda dosis de vacuna no está probada, aunque los títulos de anticuerpos disminuyen tras la primovacunación. Sin embargo, dado que para el sarampión sí se ha demostrado que con una segunda dosis mejora sensiblemente la protección, que se utiliza la vacuna triple vírica habitualmente, que la segunda dosis es inocua y que las estrategias nacionales para eliminar la rubéola con programas de dos dosis han mostrado éxito, es aconsejable la administración de dos dosis de vacuna triple vírica durante la infancia (66).

La vacuna triple vírica, al igual que sus componentes, no debe administrarse a mujeres embarazadas, debiéndose tomar precauciones para evitar el embarazo durante los 28 días siguientes a la vacunación (67, 68).

Anteriormente, debido a un caso de transmisión del virus salvaje a un feto que fue concebido 7 semanas después de la vacunación antirrubéola se estableció la recomendación de esperar 3 meses tras la vacunación para quedar embarazada (69). Sin embargo, el paso transplacentario del virus vacunal es un hecho muy raro, y lo que es más importante, no se ha demostrado ningún caso en más de mil embarazadas que recibieron la vacuna (70). Por estas razones la vacunación antirrubéola a una embarazada ya no se considera una indicación para el aborto (71, 72).

Se recomienda que aquellas mujeres que no están vacunadas reciban una dosis de vacuna triple vírica y que se les aconseje evitar el embarazo durante las 4 semanas siguientes. Si la embarazada es susceptible, debería vacunarse tan pronto como sea posible en el periodo del posparto (63).

Vacunación antivariçela

La vacuna frente a la varicela debe recomendarse a todos los adultos (dos dosis) que no demuestren inmunidad frente a la varicela, considerándose un grupo en el que es especialmente importante la vacunación el de las mujeres en edad fértil. Las mujeres que no tienen evidencia de inmunidad deben recibir la primera dosis de la vacuna en el posparto, antes de abandonar el hospital y la segunda dosis deberían recibirla transcurridas 4 a 8 semanas después de la primera. Se considera evidencia de inmunidad frente a la varicela: a) la documentación de haber recibido dos dosis de vacuna; b) historia de varicela verificada por un sanitario; c) historia de herpes zóster verificada por un sanitario; d) confirmación de anticuerpos antivariçela por parte del laboratorio (73).

Aunque no existe evidencia de que se hayan producido casos de varicela congénita debidos al virus vacunal, la vacunación antivariçela está contraindicada durante el embarazo. En un estudio en el que se incluyeron 58 mujeres embarazadas seronegativas que recibieron la vacuna durante el primer o segundo trimestres no hubo ningún caso de varicela congénita (74).

En la actualidad los CDC consideran que si una embarazada recibe inadvertidamente la vacuna antivariçela no está indicado el aborto.

Las mujeres embarazadas seronegativas que han estado expuestas al virus de la varicela deberían recibir inmunoglobulina específica antivariçela (73).

Vacunación antiparotiditis

La vacuna antiparotiditis se administra como vacuna triple vírica. No debe administrarse a mujeres embarazadas por el riesgo teórico de que se produzca daño fetal. Sin embargo, no hay evidencia de que el componente antiparotiditis pueda causar malformaciones en humanos (6).

Las mujeres en edad fértil que se vacunan deberían adoptar precauciones para evitar el embarazo durante las 4 semanas que siguen a la vacunación. Una sola dosis de vacuna antiparotídica proporciona protección adecuada frente al virus de la parotiditis. Sin embargo, como que dosis adicionales son inocuas, lo habitual en muchos países es administrar dos dosis de vacuna triple vírica en la edad infantil.

A cualquier edad se pueden administrar dos dosis de vacuna triple vírica separadas por un intervalo de 28 días.

Vacunación antisarampión

El virus atenuado del sarampión que se utiliza para la vacunación, a diferencia de los virus atenuados de la rubéola y de la parotiditis, no se ha demostrado que pueda atravesar la placenta y ocasionar daño fetal (59). Sin embargo, como cualquier vacuna atenuada, está contraindicada en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil que se vacunen deberían evitar el embarazo durante los 28 días que siguen a la vacunación. Sin embargo, no está indicado el aborto para las mujeres embarazadas que inadvertidamente se vacunen o que quedan embarazadas antes de que transcurran 28 días (30, 75).

Los calendarios de vacunaciones sistemáticas de muchos países incluyen dos dosis de vacuna antisarampión en la edad infantil. Los adultos susceptibles deberían recibir dos dosis separadas por un intervalo de 28 días (63).

Vacunación antigripal

La recomendación de que se administre la vacuna antigripal inactivada a las mujeres embarazadas aunque no tengan ninguna condición de riesgo que las haga candidatas a la vacunación es relativamente reciente, por lo que se dispone de pocos trabajos que ilustren el beneficio de dicha práctica (76). Sin embargo, la inocuidad de la vacuna inactivada para el feto por un lado y el riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares de la madre a las que se ha hecho referencia por otro lado, avalan la recomendación de vacunar (77-82). Inicialmente la recomendación se limitó a las mujeres que estuvieran en su segundo o tercer trimestre de embarazo durante la temporada gripal, pero los últimos informes de los CDC recomiendan la vacunación de las mujeres que estén embarazadas durante la temporada gripal, pudiendo administrarse la vacuna inactivada en cualquier trimestre del embarazo (83).

La recomendación de administrar la vacuna antigripal a las embarazadas está avalada por diversos estudios que muestran que las embarazadas desarrollan anticuerpos protectores tras la vacunación (84-86) y que la vacunación durante el embarazo tiene el beneficio añadido de proporcionar inmunidad al neonato, ya que la vacuna antigripal no se puede administrar hasta los 6 meses de vida (83).

La vacunación no está recomendada hasta los 6 meses de vida. Un estudio prospectivo realizado en los Estados Unidos (89) encontró que los niños nacidos de madres que habían sido vacunadas de la gripe tenían un menor riesgo de hospitalización. Aunque los resultados de otros estudios no son consistentes (90, 91), la mayoría de los estudios muestran un beneficio con la vacunación, por lo que se recomienda la vacunación de las embarazadas en cualquier trimestre del embarazo.

La vacuna atenuada de la gripe está contraindicada en el embarazo (30). Un estudio publicado recientemente estima la efectividad de la vacunación de la madre para prevenir la gripe en niños menores de 6 meses en un 63% (87).

Vacunación antipertussis

Antes de licenciar la vacuna Tdpa (en el año 2005) no se realizaron estudios en embarazadas, pero los estudios posteriores realizados con los registros de reacciones adversas no han detectado ningún problema relevante (92).

Por el contrario, sí que se tiene constancia de reacciones locales frecuentes (algunas graves) en embarazadas con la administración de vacuna de células enteras (93). El papel protector de los anticuerpos transferidos por la vía placentaria está discutido. Los estudios realizados en la era prevacunación concluían que los niños no tenían inmunidad adquirida y que eran susceptibles desde el momento del nacimiento, con la única excepción de que la madre hubiera tenido tosferina durante el embarazo. Un tema de gran interés es si la presencia de anticuerpos maternos antipertussis pueden interferir la respuesta del niño a la vacuna DTaP, fenómeno conocido como *blunting* (62). Puesto que los correlatos de la protección no se conocen del

todo, la importancia clínica del *blunting* tampoco está definida, pero al parecer dicho efecto sería de corta duración, porque los anticuerpos maternos declinan rápidamente (45, 93). Pudiera ser que los anticuerpos maternos evitaran el riesgo de enfermar en los primeros meses pero que después el riesgo aumentara debido a una respuesta menor a la vacuna en el niño a edades más avanzadas. Si esto fuera así, de todos modos la carga de hospitalización disminuiría porque la mayoría de las hospitalizaciones se producen en los más pequeños. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos para evaluar este efecto, pero los datos preliminares indican que aunque hay menor título de anticuerpos tras recibir la tercera dosis de la vacuna en los niños cuyas madres recibieron la vacuna durante el embarazo, los títulos de anticuerpos son suficientes para evitar la enfermedad. Por ello se considera que el beneficio potencial de la protección mediante los anticuerpos de la madre transferidos a través de la placenta en los recién nacidos supera el riesgo teórico de que la enfermedad se desplace a una edad más avanzada en los niños.

Comparado con los niños de más edad y los adultos, los menores de 12 meses presentan tasas de tosferina mucho más elevadas, y la mayoría de hospitalizaciones ocurren en menores de 2 meses, que son demasiado pequeños para ser vacunados, por lo que inicialmente se recomendó la vacunación a las madres en el posparto y también a otros familiares que hubieran de estar en contacto estrecho con el recién nacido (estrategia cocoon). Sin embargo, esta estrategia es difícil de mantener, por el rechazo de los padres y otros familiares a vacunarse (94).

En la actualidad se considera que la estrategia *cocooning* sola es insuficiente para prevenir la morbilidad y mortalidad en los niños más pequeños (95, 96). Por ello los CDC (61-63) recomiendan que además de la estrategia *cocooning* se administre una dosis de vacuna Tdap en cada embarazo durante el tercer o segundo trimestre, pero siempre después de la semana 20 de gestación para minimizar el riesgo de reacciones adversas y para evitar que una asociación espúrea pudiera ser interpretada como causal.

Se recomienda una dosis de vacuna Tdap para los adultos entre 19 y 64 años que hayan completado la vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina (con vacuna DTP o vacuna DTap). Para los que no hayan recibido previamente ninguna dosis de vacuna Tdap se recomienda la serie completa. También se recomienda que los adultos de 65 años o más reciban una dosis de la vacuna si no han recibido previamente la vacuna Tdap y se prevé que van a tener contacto estrecho con un niño <12 meses (abuelos, canguros, pediatras...). Los adultos >65 años que no se encuentren en esta situación también pueden recibir la vacuna Tdap. La vacuna Tdap puede administrarse independientemente del intervalo que haya transcurrido desde la administración de la vacuna Td. Una vez ha recibido la vacuna Tdap, cuando sea preciso administrar una dosis de refuerzo puede volverse a administrar la vacuna Td.

Correspondencia:

Ángela Domínguez
Departamento de Salud Pública
Casanova, 143. 08036 Barcelona
e-mail: angela.dominguez@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. **Brook I.** *Clostridium tetani (Tetanus)*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2008; p. 956-9.
2. **Barlow JL, Mung'Ala-Odera V, Gona J, Newton CR.** *Brain damage after neonatal tetanus in a rural Kenyan hospital*. Trop Med Int Health 2001;6:305-8.
3. **Grillner L, Forggren M, Barr B, Bottiger M, Danielsson L, De Verdier C.** *Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17-24th weeks of gestation*. Scand J Infect Dis 1983;15:321-5.
4. **South MA, Sever JL.** *Teratogen update: the congenital rubella syndrome*. Teratology 1985;31:297-307.
5. **McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS.** *Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome and mumps, 2013*. Summary of recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2013; 62:1-34
6. **Plotkin SA, Cochran W, Lindquist JM, Cochran GG, Schaffer DB, Scheie HG,** et al. *Congenital rubella syndrome in late infancy*. JAMA 1967;200:435-41.
7. **Best JM, Banatvala JE, Rubella, Zuckerman AJ, Banatvale JE, Pattison JR.** Principles and practice of Clinical Virology: Chichester: John Wiley & Sons, 2004; p. 427-57.
8. **Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B,** et al. *Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States*. Clin Infect Dis 2000;31:85-95.
9. **O'Donnell N.** *History of congenital rubella syndrome*. J Vocational Rehabil 1996;6:149-57.
10. **Torner Y, Davies TF.** *Infection, thyroid disease and autoimmunity*. Endoc Rev 1993;14:107-20.
11. **Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I.** *The genetics of autism*. Pediatrics 2004;113:e472-86.
12. **Santos-Sancho JM, Gil-Prieto R, Álvaro Meca A, Gil de Miguel A.** *Epidemiología de las hospitalizaciones causadas por rubeola en la población general en España (1977-2006)*. An Sist Sanit Navar 2010;33: 65-70.
13. **Reef SA, Plotkin SA.** *Rubella vaccine*. En: Plotkin AS, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013; p. 687-717.
14. **Banerji A, Ford-Jones EL, Kelly E, Robinson JL.** *Congenital rubella syndrome despite maternal antibodies*. CMAJ 2005;172:1678-9.
15. **Andrews J, Tang JW, Hesketh L, Pandya P, Brink NS.** *Symptomatic rubella-re-infection in pregnancy with no evidence of fetal infection*. Prenat Diagn 2004;24:227-8.
16. **Gershon AA, Takahashi M, Seward JF.** *Varicella vaccine*. En: Plotkin AS, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, 2013; p. 837-69.
17. **Grose C.** *Varicella-zoster virus. Pathogenesis of primary infection*. En: Arvin AM, Gershon AA, editores. *Varicella-zoster virus: virology and clinical practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000; p. 105-13.
18. **Arvin AM.** *Varicella-zoster virus*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2008; p. 1021-9.
19. **Brunell PA, Kotchmar GSJ.** *Zoster in infancy: failure to maintain virus latency following intrauterine infection*. J Pediatr 1981;98:71-3.
20. **Prober CG, Gershon AA, Grose C, McCracken GH, Nelson JD.** *Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period*. Pediatr Infect Dis J 1990;9:865-9.
21. **Siegel M.** *Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis*. Results of a cohort study. JAMA 1973;24:226:1521-4.
22. **Kurtz JB, Tomlinson AH, Pearson J.** *Mumps virus isolated from a fetus*. Br Med J 1982;284:471.
23. **Gersony WM, Katz SL, Nadas AS.** *Endocardial fibroelastosis and the mumps virus*. Pediatr 1966;37:430-4.
24. **Gutierrez K.** *Mumps virus*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. Principles and Practice of Paediatric Infectious Disease. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2008; p. 1108-12.
25. **Ni J, Bowles NE, Kim YH, Demmler G, Kearney D, Bricker JT,** et al. *Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis: molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent*. Circulation 1997;95:133-9.
26. **Jones JF, Ray CG, Fulginiti VA.** *Perinatal mumps infection*. J Pediatr 1980;96:912-4.
27. **Groenendaal F, Rothbarth PH, van den Anker JN, Spritzer R.** *Congenital mumps pneumonia: a rare cause of neonatal respiratory distress*. Acta Paediatric Scand 1990;79:1252-4.
28. **Enders M, Rist B, Endres G.** *Frequency of spontaneous abortion and premature birth after acute mumps infection in pregnancy*. Gynakol Gebutshilfliche Rundsch 2005;45:39-43.
29. **Rubin SA, Plotkin SA.** *Mumps vaccine*. En: Plotkin AS, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013; p. 419-446.
30. American Academy of Pediatrics. 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th edition. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2012.
31. **Jenkerson SA, Beller M, Middaugh JP, Erdman DD.** *False positive rubeola IgM tests*. N Engl J Med 1995;332:1103-4.
32. **Chiba ME, Saito M, Suzuki N, Honda Y, Yaegashi N.** *Measles infection in pregnancy*. J Infect 2003;47:40-4.
33. **Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L, Delavelle J, Picard F, Haeggeli CA.** *Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection*. Eur J Pediatr 2002;161:438-41.
34. **Nakata Y, Nakayama T, Ide Y, Kizu R, Koinuma G, Bamba M.** *Measles virus genome detected up to four months in a case of congenital measles*. Acta Paediatric 2002;91:1263-5.
35. **Darmstadt GL, Halsey NA.** *Measles in mother-infant pairs*. Pediatr Infect Dis J 1992;11:492-3.
36. **Neuzil KM, Meed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR.** *Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalization pregnant women*. Am J Epidemiol 1998;148:1094-102.
37. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Prevention and Control of Influenza*. MMWR 2004;53(RR-6):1-40.
38. **Wright P, Takei N, Rifkin L, Murray RM.** *Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia*. Am J Psychiatry 1995;152:1714-20.
39. **Stanwell-Smith R, Parker AM, Chakraverty P, Soltanpoor N, Simpson CN.** *Possible association of influenza A with fetal loss: investigation of a cluster of spontaneous abortions and stillbirths*. Commun Dis Rep CDR Rev 1994;4:R28-32.
40. **Boog G.** *Obstetrical complications and further schizophrenia of the infant: a new medicolegal threat to the obstetrician?* J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003;32:720-7.
41. **van den Dungen FA, van Furth AM, Fetter WP, Zaaijer HL, van Elburg RM.** *Fatal case of influenza B virus pneumonia in a preterm neonate*. Pediatr Infect Dis J 2001;20:82-4.
42. **Steininger C, Holzmann H, Zwiauer KF, Popow-Kraupp T.** *Influenza A virus infection and cardiac arrhythmia during the neonatal period*. Scand J Infect Dis 2002;34:782-4.
43. **Sagrera X, Ginovart G, Raspall F, Rabella N, Sala P, Sierra M,** et al. *Outbreaks of influenza A virus infection in neonatal intensive care units*. Pediatr Infect Dis J 2002;21:196-200.
44. **Bajanowski T, Rolf B, Jorch G, Brinkmann B.** *Detection of RNA viruses in sudden infant death (SID)*. Int J Legal Med 2003;117:237-40.
45. **Edwards KM, Decker MD.** *Pertussis vaccines*. En: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, editores. Vaccines 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013; p. 447-492.
46. **Cherry JD, Heininger U.** *Pertussis and other Bordetella infections*. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison,GJ, Kaplan SL, editors. Philadelphia, 2009; p. 1683-706.
47. **Fine PEM, Clarkson JA.** *Reflections on the efficacy of pertussis vaccines*. Rev Infect Dis 1987;9:866-83.
48. **Lambert HJ.** *Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent county, Michigan*. Public Health Rep 1965;80:365-9.
49. **Cherry JD, Beer T, Chartrand SA, Deville J, Beer E, Olsen MA.** *Comparison of values of antibodies to Bordetella pertussis antigen in young German and American men*. Clin Infect Dis 1995;20:1271-4.
50. **Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy YV.** *Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999*. JAMA 2003;290:2968-75.
51. **Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce MP,** et al. *Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants*. MMWR 2008;57(RR-4):1-51.

52. Gall SA, Myers J, Pichichero M. *Maternal immunization with tetanus diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels.* Am J Obstet Gynecol 2011;204: 334.
53. Leuridan E, Hens N, peeters N, de Writte L, van der Meeren O, Van damme P. *Effect of a prepregnancy pertussis dose on maternal antibody titers in Young infants.* Pediatr Infect Dis J 2011;30:608-10.
54. Van Rie A, Hethcote HW. *Adolescent and adult pertussis vaccination. Computer simulations of five new strategies.* Vaccine 2004;22:3154-65.
55. Scuffham PA, McIntre PB. *Pertussis vaccination strategies for neonates- an exploratory cost-effectiveness analysis.* Vaccine 2004;22:2953-64.
56. Cherry JD, Harrison RE. *Tetanus.* En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: 2009; p. 1870-80.
57. Stanfield JP, Galazka A. *Neonatal tetanus in the world today.* Bull World Health Organ 1984;62:647-69.
58. Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TS, Orenstein WA. *Tetanus toxoid.* En: Plotkin AS, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013; p. 746-72.
59. Sangpetchsong V, Vichaikummart S, Vichitnant A, Podhipak A. *Transfer rate of transplacental immunity to tetanus from non-immunized and immunized mothers.* Southeast Asian J Trop Med Public Health 1984;15:275-80.
60. World Health Organization. *Maternal and Neonatal Tetanus (MNT) elimination website.* Accesible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/MNTE_initiative/en/index.html
61. Advisory Committee on Immunization Practices. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine.* MMWR 2011;60:13-15.
62. Advisory Committee on Immunization Practices. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months.* MMWR 2011;60:1425-6.
63. Centers for Disease Control and Prevention. *Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older-United States, 2013.* MMWR 2013;62:9-19.
64. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for vaccinating pregnant women.* April 2013 http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/b_preg_guide.pdf. (consultado 25- VII-2013).
65. Furesz J. *Antibody response of school children to liver attenuated rubella virus vaccines as measured with various serologic methods.* Am J Epidemiol 1972;95:536-41.
66. Reef S, Plotkin AS. *Rubella vaccine.* En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013; p. 688-717.
67. Centers for Disease Control and Prevention. *Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine.* MMWR 2001;50:1117.
68. Gruslin A, Steben M, halperin S, Money DM, Yudin MH. *Immunization in pregnancy.* J Obst Gynecol Can 2008;30:1149-54.
69. Fleet WF Jr, Benz EW Jr, Karzon DT, Lefkowitz LB, Herrmann KL. *Fetal consequences of maternal rubella immunization.* JAMA 1974;227:621-7.
70. Sheppard S, Smithells RW, Dickson A, Holzel H. *Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey.* Br Med J 1986;292:727.
71. Centers for Disease Control. *Rubella vaccination during pregnancy. United States, 1971-1986.* MMWR 1987;36:457-61.
72. Gershon AA, Takanashi M, Seward J. *Varicella vaccine.* En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P editores. Vaccine-6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013; p. 837-869.
73. Atkinson W, Hamborsky J, Stanton A, Wolfe C, editores. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.
74. Shields KE, Galil K, Seward J, Sharrar RG, Cordero JF, Slater E. *Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of pregnancy registry.* Obstet Gynecol 2001;98:14-9.
75. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP, Halsey NA. *Measles vaccine.* En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013; p. 352-387.
76. Naleway AL, Smith WJ, Mullooy JP. *Delivering influenza vaccine to pregnant women.* Epidemiol Rev 2006;28:47-53.
77. Subbarao K. *Influenza viruses.* En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. Principles and Practice of Paediatric Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2008; p. 1130-8.
78. Dodos L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. *Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women.* CMAJ 2007;176:463-8.
79. Schanzer D, Langley JM, Tam TWS. *Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000.* J Obstet Gynecol Can 2007;29:622-9.
80. Gall SA. *Vaccines for pertussis and influenza: recommendations for use in pregnancy.* Clin Obstet Gynecol 2008;51:486-97.
81. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations of the Advisory Committee in Immunization Practices (ACIP).* MMWR 1997;46(RR-9):5-6.
82. Glezen WP, Alpers M. *Maternal immunization.* Clin Infect Dis 1999;28:219-24.
83. Centers for Disease Prevention and Control. *Prevention and control of Influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United States, 2012-13.*
84. Eick AA, Uyeki T, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosham M, et al. *Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants.* Arch Pediatr Adolesc Med 2011;165:104-11.
85. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD. *Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants.* Clin Infect Dis 2010; 51: 1355-61.
86. Mak TK, Mantagni P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. *Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies.* Lancet Infect Dis 2008;8:44-52.
87. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. *Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants.* N Engl J Med 2008;359:1555-64.
88. Fiore AE, Bridges CB, Katz JM, Cox NJ. *Inactivated influenza vaccines.* En: Plotkin AS, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, 2013; p. 257-93.
89. Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, et al. *Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants.* Am J Obstet Gynecol 201;204:S141-S148.
90. Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D, et al. *Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants.* Am J Perinatol 2004;21:333-9.
91. France EK, Smith-Ray R, McClure D, Hambridge S, Xu S, Yamasaki K, et al. *Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants.* Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:1277-83.
92. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Johnson DR, Bernstein HH. *Immune responses in infants following receipt of pertussis immunization by their mothers during pregnancy.* 48th Infectious Diseases Society of America, Annual Meeting, Vancouver, Canada, 2010.
93. Heininger U, Riffelmann M, Bar G, Rudin C, von Koning CH. *The protective role of maternally derived antibodies against Bordetella pertussis in young infants.* Pediatr Infect Dis J 2013;32:695-8.
94. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kreseingier K, Tiwari T, Joyce MP, et al. *Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants.* MMWR 2008;57:1-51
95. Healy CM, Rensch MA, Baker CJ. *Implementation of cocooning against pertussis a high risk population.* Clin Infect Dis 2011;52:157-62.
96. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, et al. *Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women.* Clin Infect dis 2011;53:885-92.

Capítulo 22

VACUNACIONES FRENTE A EXPOSICIONES LABORALES

MC. Sáenz, J. Castrodeza, JR. de Juanes

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas representan, en nuestro país una causa importante de morbilidad en el medio laboral, ya que ocasionan el 2,5% de las enfermedades profesionales y el 1,5% de las muertes por enfermedad laboral (1). Entre las diversas medidas para prevenir y controlar las infecciones en el trabajo se encuentran las que se dirigen a proteger al trabajador susceptible, mediante la prescripción de quimioprofilaxis, la administración de inmunoglobulinas y la administración de vacunas, siendo considerada esta última como la medida de prevención primaria más efectiva.

Por todo ello, la vacunación de los profesionales en el medio laboral tiene una justificación, tanto económica como sociosanitaria, basada en políticas de materia de salud y de prevención de riesgos laborales, como así se ha establecido con la promulgación de diversas normativas, tales como la Ley de Prevención de Riesgos Laborales (2), o el Real Decreto 664/1997 de 12 de Mayo sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (3).

GRUPOS DE RIESGO PARA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A AGENTES BIOLÓGICOS

Un riesgo biológico en el trabajo se define como la exposición laboral a microorganismos capaces de originar algún tipo de infección, alergia o toxicidad. En el medio laboral, la transmisión de los microorganismos puede ocurrir por diversas vías (4):

- Transmisión por gotas > 5 micras (*gotitas de Pflügge*): virus de la Gripe, virus de la Parotiditis, virus de la Rubéola, *Neisseria meningitidis* y *Bordetella pertussis*.
- Transmisión aérea por diseminación de gotículas ≤ 5 micras (núcleos de Well): virus del Sarampión, virus Varicela-zóster y *Mycobacterium tuberculosis*.
- Transmisión fecal-oral: virus de la Hepatitis A y virus de la Polio.
- Transmisión parenteral: virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

De acuerdo a lo anterior, se pueden establecer diferentes colectivos de trabajadores expuestos a un mayor riesgo de adquisición de cualquiera de las enfermedades definidas en la legislación vigente como enfermedades profesionales. De ello se deriva, a su vez, la posibilidad de especificar los colectivos de trabajadores que deben ser incluidos en programas de vacunación específicos, entre los que se encuentran los profesionales expuestos a riesgos biológicos, así como los que

precisen viajar a trabajar a zonas geográficas endémicas de alguna enfermedad inmunoprevenible y los que presten asistencia a determinados grupos de la población.

De este modo, los siguientes trabajadores se pueden considerar como grupos diana de programas de vacunación: personal sanitario, personal de laboratorio, servicios públicos, personal de residencias de deficientes mentales o ancianos, veterinarios o cuidadores de animales, agricultores, ganaderos, y trabajadores que manipulen alimentos, residuos o basuras (Tabla I) (5).

La importancia de los programas de vacunación en el medio laboral radica en que, con dichos programas, no sólo se protege a los trabajadores frente a determinadas enfermedades infecciosas, sino que también se evita que el trabajador se convierta, a su vez, en fuente de infección para otros profesionales o para la población general; asimismo, con la vacunación de los trabajadores se consigue disminuir el absentismo laboral y otras consecuencias derivadas de padecer determinadas enfermedades infecciosas, como es la evolución a la cronicidad de las mismas o incluso la muerte.

VACUNACIONES EN LOS COLECTIVOS DE RIESGO

En el desarrollo de un programa de vacunación en una empresa se deben incluir tanto las vacunas a aplicar de forma general a todos los profesionales (vacunación sistemática), como aquellas vacunas específicas para determinadas profesiones o situaciones de exposición laboral (6) (Tabla II).

A) Vacunación sistemática

Toda la población en edad laboral debe estar correctamente inmunizada frente a tétanos y difteria, si bien existen ciertas situaciones laborales en los que dicha vacunación está especialmente indicada debido a su mayor riesgo de exposición, como son los trabajadores en contacto con animales y tierra, así como los que están en contacto con aguas residuales, depuradoras y basuras, o aquellos trabajadores en puestos susceptibles de producirse heridas con frecuencia (construcción, bomberos, policía, protección civil y trabajadores sanitarios) (6). Si no están vacunados, se debe comenzar en el momento de su ingreso en la empresa con la siguiente pauta: 1ª dosis de vacuna tétanos-difteria (Td) tan pronto como sea posible, 2ª dosis al menos 4 semanas tras la primera y 3ª dosis al menos 6 meses tras la segunda (7).

En caso de que sean adultos con primovacunación incompleta no se debe reiniciar la pauta de vacunación, sino que se ha de considerar cualquier dosis administrada previamente a fin de completar la pauta de primovacunación

Tabla I. Colectivos profesionales expuestos a riesgos biológicos (5)

Colectivos expuestos a riesgos biológicos	Principales vías de transmisión
Personal sanitario y de laboratorios clínicos e investigación microbiológica	Transmisión de persona a persona Transmisión a través de objetos o material contaminado
Personas que trabajan en servicios públicos esenciales: bomberos, policía, protección civil	Transmisión de persona a persona
Trabajadores de instituciones cerradas: cárceles, geriátricos, centros de discapacitados psíquicos	Transmisión a través de objetos o material contaminado Transmisión de persona a persona
Trabajadores no sanitarios expuestos a sangre, pinchazos u otros fluidos corporales: manicuras, tatuajes, piercings	Transmisión de persona a persona Transmisión a través de objetos o material contaminado
Trabajadores docentes, especialmente de guarderías y parvularios	Transmisión de persona a persona Transmisión a través de objetos o material contaminado
Personal de limpieza, lavandería y recogida de residuos, alcantarillados, vigilancia y saneamiento ambiental	Transmisión a través de objetos o material contaminado
Trabajadores en centros de producción o manipulación de alimentos	Transmisión de animal a persona (zoonosis) Transmisión a través de objetos o material contaminado
Trabajadores en contacto con animales salvajes	Transmisión de animal a persona (zoonosis)
Trabajadores que por motivos laborales viajen a zonas endémicas	Transmisión a través de objetos o material contaminado
Trabajadores inmigrantes insuficiente o incorrectamente vacunados	Transmisión a través de objetos o material contaminado Transmisión de persona a persona

hasta las 3 dosis, teniendo en cuenta los mismos intervalos mínimos de tiempo que se describieron anteriormente en la pauta recomendada para adultos no vacunados (7).

Por lo que respecta a las dosis de recuerdo, se recomienda la administración de una única dosis en torno a los 65 años en trabajadores vacunados en la infancia correctamente según el calendario vigente. Por su parte, en aquellos trabajadores vacunados en la infancia de forma incompleta se administrarán las dosis de recuerdo necesarias hasta alcanzar un total de 5 dosis (incluyendo la primovacunación con 3 dosis); de este modo, en primovacunados en la edad adulta con 3 dosis se administrarán dos dosis de recuerdo, con un intervalo de 10 años tanto entre la tercera dosis de primovacunación y la primera dosis de recuerdo, como entre la primera y la segunda dosis de recuerdo (7).

B) Vacunaciones específicas de profesionales ante determinadas exposiciones

Existen profesionales expuestos a ciertos agentes biológicos frente a los que se dispone de vacunas eficaces:

- *Vacuna de la gripe*. En la actualidad no se recomienda como vacunación sistemática a todos los trabajadores, pese al gran absentismo laboral que ocasiona. Por lo general, sólo está indicada en determinados grupos de riesgo de la población, así como en profesionales que puedan transmitir la gripe a personas con un alto riesgo de sufrir complicaciones.

A continuación se detalla la población trabajadora objeto de las campañas de vacunación anuales frente a la gripe, según las recomendaciones aprobadas por la Comisión Nacional de Salud Pública de nuestro país (8):

- Trabajadores de 65 o más años de edad.

- Trabajadores menores de 65 años, que presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe:
 - Enfermedades crónicas cardiovasculares (excluyendo hipertensión arterial aislada) o pulmonares (incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma).
 - Enfermedades metabólicas, incluida diabetes mellitus.
 - Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40).
 - Insuficiencia renal.
 - Hemoglobinopatías y anemias.
 - Asplenia.
 - Enfermedad hepática crónica.
 - Enfermedades neuromusculares graves.
 - Inmunosupresión (incluida la originada por la infección por VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes).
 - Implante coclear o en espera del mismo.
 - Trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva (ej. síndrome de Down).
 - Personas de 18 años o menos que reciben tratamiento prolongado con ácido acetil salicílico (por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe).
 - Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de la gestación.
- Trabajadores que pueden transmitir la gripe a personas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:
 - Personal de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria; pública y privada.
 - Personal de instituciones geriátricas o de centros de atención a enfermos crónicos.
 - Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos.

Tabla II. Recomendaciones de vacunaciones en adultos con determinadas exposiciones laborales (6-10, 14)

Vacuna	Indicaciones	Tipo	Posología	Vía	Consideraciones
Enfermedad meningocócica	Trabajadores que viajen a zonas de alto riesgo Trabajadores laboratorio e investigación	- V. conjugada A,C,Y,W135	1 dosis	IM	No evaluada en embarazadas. Utilizar si alto riesgo.
Fiebre tifoidea	Personal de laboratorio que manipule <i>Salmonella typhi</i>	-V. atenuada (Ty21a) VA -V. inactivada	VA: 3 comp (días alternos) VI: 1 dosis	VA (oral) VI (IM)	VA: contraindicada en embarazo e inmunodeprimidos
Gripe	Personal sanitario Trabajadores servicios esenciales para la comunidad (ej. policía, protección civil)	- Virus fraccionados - Subunidades de virión - V. adyuvadas con MF59 - V. adyuvadas con virosomas	1 dosis anual	IM	
Hepatitis A	Trabajadores laboratorios de investigación Trabajadores en contacto con aguas residuales Trabajadores de parvularios y guarderías Trabajadores de centros de producción o manipulación de alimentos	- Virus enteros inactivados - V. de virus enteros inactivados adyuvadas con virosomas	2 dosis 0,6-12 m	IM	No cribado prevacunación en menores de 40 años. Utilizar vacunas combinadas A+B si se precisan ambas
Hepatitis B	Personal sanitario Trabajadores de laboratorio clínico y de investigación Trabajadores instituciones penitenciarias Trabajadores de servicios de emergencias (ej. policía, primeros auxilios) Personal de limpieza en contacto con residuos Trabajadores expuestos a sangre o pinchazos accidentales (ej. manicura, pedicura, acupuntura)	- V. recombinante	3 dosis (0,1,6 m) 4 dosis (0,1,2,12 m) (0,7, 21 d y 12 m)	IM	Comprobar respuesta en personal de riesgo
Poliomielitis	Personal de laboratorio que trabaje con poliovirus	- V. inactivada	1 dosis	SC o IM	
Rabia	Trabajadores en contacto con animales salvajes, espeleólogos, zoólogos. Trabajadores de laboratorio que trabajen con el virus de la rabia	- V. inactivada	3 dosis (0,7,21 d)	IM	
Rubéola	Personal sanitario sin evidencia de inmunidad (sobre todo mujer en edad fértil y personal en contacto con embarazadas)	- Triple vírica (atenuada)	1 dosis	SC o IM	Contraindicada en embarazo e inmunodeprimidos
Sarampión	Todo el personal sanitario sin evidencia de inmunidad	- Triple vírica (atenuada)	2 dosis (0,1 m)	SC o IM	Contraindicada en embarazo e inmunodeprimidos
Parotiditis	Todo el personal sanitario sin evidencia de inmunidad	- Triple vírica (atenuada)	2 dosis (0,1 m)	SC o IM	Contraindicada en embarazo e inmunodeprimidos
Tétanos-difteria	Todos los adultos (vacuna sistemática)	- Toxoide	En no vacunados: 3 dosis (0,1,7 m) y 2 dosis separadas 10 años. En vacunados: 1 dosis de recuerdo a los 65 años.	IM	
Tosferina	Personal sanitario de servicios pediátricos	- V. combinada (dTpa)	1 dosis	IM	No evaluada en embarazo
Tuberculosis	Trabajadores PPD negativo que trabajen en zonas de elevada prevalencia de TBC multirresistente y sin posibilidades de aplicar medidas de aislamiento	- V. atenuada (BCG)	1 dosis	Intradérmica	Contraindicada en embarazo e inmunodeprimidos
Varicela	Personal sanitario susceptible	-V. atenuada	2 dosis (0,1 m)	SC	Contraindicada en embarazo e inmunodeprimidos
Viruela	Trabajadores de laboratorio que manipulen <i>Orthopoxvirus</i>	-V. atenuada	1 dosis	Intradérmica	Contraindicada en embarazo e inmunodeprimidos

SC: subcutánea
IM: intramuscular

- Personas que conviven en el hogar con otras que pertenecen a alguno de los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial.
- Otros trabajadores en los que se recomienda la vacunación son:
 - Personas que trabajan en servicios públicos esen-

ciales, tales como fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, bomberos, servicios de protección civil, personas que trabajan en los servicios de emergencia sanitarias y trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.

- Personas que, por su ocupación, pueden estar en contacto con aves con sospecha o confirmación de infección por virus de gripe aviar altamente patogénico, especialmente las personas que estén directamente involucradas en las tareas de control y erradicación de los brotes (destrucción de los animales muertos, limpieza y desinfección de las áreas infectadas), así como los trabajadores de granjas de aves donde se han notificado brotes o se sospecha su existencia
- *Vacuna triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis)*. La administración de la vacuna triple vírica está recomendada en trabajadores no vacunados o sin historia previa de enfermedad, sobre todo en trabajadores sanitarios, personal en contacto con población infantil (guarderías y parvularios) y mujeres en edad fértil sin inmunidad frente a la rubéola (6).
- *Vacuna frente a la varicela*. Se recomienda la vacunación al personal sanitario y a profesionales docentes susceptibles con el fin de evitar, respectivamente, la transmisión del virus a pacientes de alto riesgo y la aparición de casos de varicela en adultos con riesgo de complicaciones graves (6).
- *Vacuna antimeningocócica*. Se recomienda en personal que vaya a trabajar en países de alta endemicidad o en los que se describen epidemias. En estos casos, la vacuna más ampliamente recomendada y obligatoria en algunas ocasiones es la vacuna de polisacáridos tetravalente A, C, Y, W 135 (9, 10).
- *Vacunación frente a la tosferina*. En nuestro medio se recomienda el uso de esta vacuna en personal sanitario que trabaja en áreas de pediatría y obstetricia (11).
- *Vacuna de la tuberculosis*. Dada su limitada eficacia, se recomienda a trabajadores con tuberculina negativa que vayan a trabajar en áreas con elevada prevalencia de *M. tuberculosis multirresistente*, donde no se puedan implementar las medidas de aislamiento (6).
- *Vacuna de la hepatitis A*. La vacunación frente al virus de la hepatitis A está indicada en algunos colectivos, dado el cambio epidemiológico que se ha producido en la seroprevalencia de anticuerpos frente a este virus en adultos de nuestro país (6, 12, 13):
 - Cuidadores en contacto directo con pacientes con hepatitis A.
 - Personal implicado en situaciones de catástrofes (bomberos, protección civil, policía, etc.).
 - Trabajadores en contacto con aguas residuales.
 - Trabajadores de guarderías y parvularios.
 - Personal de laboratorio que manipula virus de la hepatitis A, o que trabaja con animales infectados por dicho virus.
 - Trabajadores en centros de producción o manipulación de alimentos, con el fin de evitar convertirse en fuente de infección y provocar brotes alimentarios.
 - Profesionales que se desplazan a trabajar a zonas rurales o de condiciones higiénico-sanitarias deficientes en países de moderada o alta endemicidad de hepatitis A, especialmente los nacidos a partir del año 1966.
- *Vacuna de la hepatitis B*. En España, la infección por el virus de la hepatitis B se considera enfermedad profesional según el *Real Decreto 1995/1978, de 12 de Mayo*. Dado que la vacunación sistemática frente a la hepatitis B se introdujo en nuestro país en el año 1996 en

los adolescentes, la administración de esta vacuna se recomienda en los siguientes colectivos de trabajadores con edades superiores a 30 años (6):

- Personal sanitario y parasanitario, incluido personal en formación que tenga contacto con sangre o instrumentos contaminados con sangre.
- Personal que emplea técnicas que impliquen punción percutánea de piel o mucosas (p. ej., acupuntura, tatuajes, piercings, manicura o pedicura).
- Personal de instituciones penitenciarias o de instituciones cerradas con deficientes mentales o menores acogidos.
- Trabajadores de primeros auxilios o con trabajos de servicio a la comunidad (ej. policía, bomberos).
- Personal de limpieza de jardines y parques, así como personal que trabaja en la recogida de basuras.
- *Vacuna de la rabia*. Las indicaciones en el medio laboral se limitan a personal de laboratorio que trabaje con el virus de la rabia y a profesionales cuya actividad laboral implique algún riesgo: zoológicos, geólogos o personas que trabajen en centros de protección animal, sobre todo de animales salvajes. Asimismo, la vacunación también está recomendada en personal que se desplace a trabajar a zonas endémicas de rabia y cuya actividad laboral implique algún riesgo (6).
- *Otras vacunas*. Algunas vacunas sólo se recomiendan a personal de laboratorio que trabaje con determinados microorganismos, o bien a profesionales que se desplacen a trabajar a zonas endémicas donde, durante el desarrollo de sus actividades profesionales, pueden estar en íntimo contacto con la fuente de infección de tales microorganismos: vacuna frente a la fiebre tifoidea, poliomielitis, peste, fiebre amarilla y viruela (6).

C) Vacunación en el personal sanitario

La Organización Mundial de la Salud define al personal sanitario como toda persona que lleve a cabo tareas que tienen como principal finalidad proteger y mejorar la salud en sus respectivas comunidades (14).

Las vacunas indicadas en dicho personal se han descrito brevemente, si bien a continuación se incidirá en las mismas, dado el elevado riesgo que presentan de padecer alguna de las enfermedades inmunoprevenibles al desarrollar su práctica profesional.

Estas vacunas se clasifican, a su vez, en (Tabla III):

- a) *Vacunaciones generales del adulto*. Actualmente todo adulto debe estar correctamente vacunado frente a tétanos y difteria. Además, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomienda que, con independencia de la edad, todo trabajador sanitario reciba una única dosis de dTpa (difteria, tétanos y tos ferina acelular) tan pronto como sea posible y con independencia del tiempo que haya pasado respecto a la dosis más reciente de vacuna Td (tétanos-difteria). Con esta medida se pretende proteger al personal sanitario contra la tosferina, así como reducir la transmisión a pacientes y a otros trabajadores sanitarios, al igual que a sus familiares y a personas de la comunidad (15). En España, la *Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones* sólo recomienda la vacunación con dTpa al personal sanitario que trabaje en áreas de pediatría y

Tabla III. Vacunación en el personal sanitario (6-8, 10, 11, 15, 16, 24-26, 40)

	Enfermedad/Vacuna	Indicación*	Administración	Pauta vacunal
Vacunaciones generales del adulto	Tétanos-difteria (Td)/(dTpa) ^a	Todos los adultos	IM	En no vacunados: 3 dosis (0,1,7 m) y 2 dosis separadas 10 años. En vacunados: 1 dosis de recuerdo a los 65 años.
	Enfermedad neumocócica ^b Vacuna polisacárida 23-valente	Adultos ≥ 65 años	IM o SC	1 dosis.
Vacunaciones según susceptibilidad individual	Hepatitis A Vacuna inactivada	Personal de laboratorio que trabaje con VHA. Personal neonatología, pediatría e infecciosas. Personal de comedores, limpieza y gestión de residuos	IM	Dos dosis (0,6-12 m)
	Fiebre tifoidea Inactivada (VI) Atenuada (Ty21a)	Personal de laboratorio que manipule muestras con <i>Salmonella typhi</i>	IM VO	1 dosis, con dosis de recuerdo cada 3 años (parenteral). 3 dosis a días alternos y revacunación cada 3 años (oral).
	Polio VPI potencia aumentada	Personal de laboratorio que maneje muestras con sospecha de virus. Personal sanitario en estrecho contacto con pacientes que estén eliminando virus	IM	3 dosis (0,1,7 m)
	Enfermedad meningocócica Conjugada C Conjugada A,C,Y,W135	Personal sanitario con asplenia, déficit del complemento o enfermedad inflamatoria intestinal con tratamiento inmunosupresor. Personal que viaje a zonas de elevada endemicidad	IM	1 dosis. 1 dosis. Revacunación cada 5 años en viajeros si persiste el riesgo
	Tuberculosis BCG (Calmette-Guérin)	Sanitarios en zonas con alta frecuencia de multiresistencia y grandes probabilidades de contagio	Intradérmica	1 dosis
	Rabia V. inactivada	Personal de laboratorio que trabaje con <i>Rabdo virus</i>	IM	3 dosis (0,7,21d)
Vacunaciones indicadas por mayor riesgo	Antigripal	Todo personal sanitario	IM	1 dosis anual
	Sarampión, rubéola, parotiditis Triple vírica	Todo el personal sanitario sin evidencia de inmunidad	IM o SC	2 dosis (0,1 m) para Sarampión y parotiditis. 1 dosis para Rubéola.
	Antivaricela	Todo el personal sanitario sin evidencia de inmunidad ^c	SC	2 dosis (0,1 m)
	Hepatitis B	Todo el personal sanitario no inmunizado	IM	3 dosis (0,1,6 m). No necesario más dosis si HBsAc postvacunal ≥10 mUI/ml ^d .

* Se deben tener en cuenta las contraindicaciones, reacciones adversas y precauciones generales de las vacunas.

^a En personal sanitario, principalmente el que trabaja en áreas de pediatría y obstetricia.

^b En personal con patología de base ver recomendaciones incluidas en la Tabla 4IV.

^c Se recomienda determinación serológica previa.

^d Se recomienda determinación serológica posvacunal.

obstetricia, siempre que no haya recibido con anterioridad dicha vacuna e independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna Td (11). Por su parte, distintas Sociedades Científicas, tales como la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, la Asociación Española de Vacunología, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, o la Sociedad Española de Quimioterapia: Infección y Vacunas, recomiendan la vacunación de todo el personal sanitario frente a la tos ferina (16). Asimismo, deben vacunarse frente al neumococo los trabajadores sanitarios que cumplan los criterios de indicación del resto de la población general, tal como son los siguientes casos:

- Personas de 65 o más años, con independencia de su estado de salud (17)
- Personas consideradas con inmunosupresión o inmunodeprimidas [enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad renal crónica estadio 4-5, enfermedad renal crónica estadio 3 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores), trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, infección por VIH, enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune y enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)] (18).

Tabla IV. Recomendaciones de vacunación frente al neumococo en el adulto con patología de base según consenso de 16 sociedades científicas españolas (18)

	No vacunados previamente	Previamente vacunados con vnp-23V (intervalo > 1 año)
Inmunodeprimidos ^{b,c} Fístulas de LCR Implantes cocleares Asplenia anatómica o funcional	VNC-13V ----> VNP-23V (intervalo mínimo 8 semanas)	VNC-13V Revacunación con VNP-23V si ≥ 5 años de la primera dosis ^a
Inmunocompetentes con otras patologías de base	VNC-13V	VNC-13V

^a Revacunación con una segunda dosis de VNP-23V, con intervalo mínimo de 8 semanas tras VNC-13V, si hace más de 5 años de la administración de la primera dosis de VNP-23V, hasta un máximo de dos dosis.
^b Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos deberían recibir tres dosis de vacuna VNC-13V (a partir de los 3 meses postrasplante) con intervalo mínimo de 1 mes entre dosis y 1 dosis de VNP-23V a partir de las 8 semanas de la última dosis de VNC-13V siempre que hayan transcurrido 12 meses desde el trasplante. Si existe enfermedad injerto contra huésped crónica se recomienda sustituir esta dosis de vacuna polisacárida por una dosis de vacuna conjugada.
^c Los pacientes en tratamiento con metotrexate o rituximab podrían requerir 2 dosis de vacuna VNC-13V o esperar 1-3 meses después de finalizar el tratamiento.

- Personas con implantes cocleares (18).
- Personas con asplenia anatómica o funcional (18).
- Personas con fístulas de líquido cefalorraquídeo (18).
- Personas inmunocompetentes con otras patologías de base o factores de riesgo (enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar), enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis), enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular), diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulino dependientes, tabaquismo y abuso de alcohol) (18).

En nuestro país, se recomienda que la vacunación de las personas de 18 o más años, con las patologías de base anteriormente descritas, se realice preferentemente utilizando, al menos, una dosis de vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC-13V), según las consideraciones recogidas en la Tabla IV (18). Por su parte, la vacunación de los trabajadores de 65 o más años, que no presenten ninguna de las condiciones anteriores, se realizará con una dosis de vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (VNP-23V) (17).

Por su parte, el ACIP ha elaborado las recomendaciones para la utilización de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC-13V) en adultos, en las cuales se especifican los siguientes aspectos (19, 20):

1) Recomendaciones para el uso de VNC-13V:

- a) En personas de 18 o más años de edad inmunocomprometidos, así como con asplenia anatómica o funcional, pérdida de líquido cefalorraquídeo, o con implantes cocleares, y que no han recibido previamente la VNP-23V ni la VNC-13V, se debe administrar una dosis de VNC-13V primero seguida de una dosis de VNP-23V al menos 8 semanas después (Tabla V).
- b) En cuanto a dosis posteriores a administrar de VNP-23V, el ACIP recomienda, en especial, la administración de una segunda dosis de VNP-23V a los 5 años de haber administrado la primera dosis de VNP-23V en personas de 18-64 años de edad con asplenia anatómica o funcional y en personas inmunocomprometidas (19, 21) (Tabla V).

- c) Por otro lado, aquellas personas vacunadas con VNP-23V antes de los 65 años por cualquier indicación, deberían recibir otra dosis de VNP-23V a los 65 años o más tarde (a fin de que pase un mínimo de 5 años desde la dosis previa de VNP-23V).
- 2) Recomendaciones para el uso de la VNC-13V entre adultos previamente vacunados con la VNP-23V:
- a) En personas de 18 años de edad inmunocomprometidos, asplenia anatómica o funcional, pérdida de líquido cefalorraquídeo, o con implante coclear, que hayan recibido previamente una o más dosis de VNP-23V, se debería administrar una dosis de VNC-13V ocho o más semanas después de haber recibido la última dosis de VNP-23V.
 - b) En adultos de 19 o más años de edad inmunocomprometidos, asplenia anatómica o funcional, pérdida de líquido cefalorraquídeo, o con implante coclear, que hayan recibido previamente una o más dosis de VNP-23V, se debería administrar una dosis de VNC-13V uno o más años después de haber recibido la última dosis de VNP-23V.
 - c) En aquellos que requieran dosis adicionales de VNP-23V (Tabla V), la primera de tales dosis debe ser administrada no antes de 8 semanas después de haber recibido la VNC-13V y al menos 5 años después de la dosis más reciente de VNP-23V.

En cualquier caso, será esencial que en el futuro las recomendaciones sobre la vacunación antineumocócica se fundamenten en los resultados de las evaluaciones de la vacuna polisacárida y la conjugada con respecto a su inmunogenicidad a largo plazo, efectividad y coste-efectividad (22).

- b) *Vacunaciones en función de la susceptibilidad del trabajador sanitario.* Algunas de las vacunas recomendadas para el personal sanitario dependen de determinados factores individuales.

Se recomienda la *vacunación frente a la hepatitis A*, con una pauta de dos dosis separadas 6-12 meses previo estudio serológico, a trabajadores de los servicios de neonatología, pediatría, infecciosas, geriatría y digestivo, así como al personal de comedores, cafeterías, laboratorios de investigación, personal

Tabla V. Condiciones médicas y otras indicaciones para la administración de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (vnc-13v) y la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (vnp-23v) en adultos ≥ 18 años según el acip* (19-21)

Grupo de riesgo	Condición médica	VNC-13V	VNP-23V	
		Recomendada	Recomendada	Revacunación a los 5 años
Personas inmunocompetentes	Enfermedad cardiovascular crónica ^a		X	
	Enfermedad pulmonar crónica ^b		X	
	Diabetes mellitus		X	
	Pérdida de líquido cefalorraquídeo	X	X	
	Implante coclear	X	X	
	Alcoholismo		X	
	Enfermedad hepática crónica, cirrosis		X	
	Tabaquismo		X	
Personas con asplenia anatómica o funcional	Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías	X	X	X
	Asplenia congénita o adquirida	X	X	X
Personas inmunocomprometidas	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas ^c	X	X	X
	Infección por VIH	X	X	X
	Insuficiencia renal crónica	X	X	X
	Síndrome nefrótico	X	X	X
	Leucemia	X	X	X
	Linfoma	X	X	X
	Enfermedad de Hodgkin	X	X	X
	Neoplasia generalizada	X	X	X
	Inmunosupresión iatrogénica ^d	X	X	X
	Trasplante de órgano sólido	X	X	X
Mieloma múltiple	X	X	X	

* Todos los adultos ≥ 65 años deberían recibir una dosis de VNP-23V, con independencia de su historia previa de vacunación con vacuna antineumocócica.

^a Incluye insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías

^b Incluye la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma.

^c Incluyen deficiencias de linfocitos T o B (humoral), déficits del complemento (particularmente deficiencias de C1, C2, C3 y C4), y alteraciones fagocíticas (excluyendo la enfermedad granulomatosa crónica).

^d Enfermedades que precisen tratamiento con fármacos inmunosupresores, incluyendo corticoesteroides sistémicos a largo plazo y radioterapia.

de limpieza, gestión de residuos y servicios de mantenimiento (6). En caso de no estar vacunado frente al virus de la hepatitis B se considerará administrar la vacuna combinada A+B (23). Asimismo, la vacunación está recomendada en trabajadores sanitarios susceptibles que presenten hepatopatía crónica o que vayan a realizar viajes internacionales a países con moderada o alta endemicidad de hepatitis A (15).

La vacunación frente a la poliomielitis se recomienda en personal de laboratorio que manipule especímenes que puedan contener poliovirus, así como en trabajadores sanitarios que tengan contacto cercano con pacientes que puedan estar excretando poliovirus salvaje (6, 15). Dado que Europa fue considerada libre de polio en el año 2002, la mencionada recomendación quedaría restringida para los trabajadores que viajen a desarrollar su actividad profesional en áreas donde los poliovirus estén circulando. En este caso, los trabajadores sanitarios no vacunados deberían recibir una serie de 3 dosis

con la vacuna de la polio inactivada, administrando la segunda dosis 4-8 semanas después de la primera, y administrando la tercera dosis a los 6-12 meses de la segunda; por su parte, los trabajadores que hubieran completado previamente una serie de vacunación frente a la polio deberían recibir una dosis “booster”, en cualquier momento de su vida, si persiste el riesgo de exposición (15).

La vacunación antimeningocócica se recomienda en trabajadores sanitarios con asplenia (24) o con déficit del complemento (25), dado que estas condiciones clínicas incrementan el riesgo de padecer enfermedad meningocócica; asimismo, también se recomienda en aquellos trabajadores con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) que reciben tratamiento inmunosupresor para su control (26). En todos estos casos la vacuna indicada es la antimeningocócica C conjugada, sin ser necesario la revacunación (24-26).

Por su parte, los trabajadores sanitarios que viajen a países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica también presentan un riesgo elevado de infección, por lo que deberían ser vacunados antes del viaje si nunca han sido vacunados o si lo fueron hace más de 5 años; en tales situaciones, la vacuna a administrar, preferiblemente, es la de polisacáridos tetravalente A,C,Y,W 135 (10). Asimismo, el personal de microbiología, que pueda estar expuesto de manera rutinaria a aislamientos de *N. meningitidis*, debería recibir una dosis de vacuna antimeningocócica y un “booster” cada 5 años si persiste el riesgo de exposición (15).

En Enero de 2013, la Comisión Europea autorizó una vacuna frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupo B (vacuna *Bexsero*® 4CMenB); dicha vacuna está indicada en personas \geq 2 meses de edad (27). En estos momentos se desconoce su efectividad, persistencia de los niveles protectores de anticuerpos a medio y largo plazo, así como su trascendencia en la práctica clínica, motivos por los que la *Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud* no considera justificada su inclusión en el calendario sistemático de vacunaciones, si bien establece que las autoridades sanitarias valorarán la utilización de dicha vacuna en situaciones de brotes y casos aislados de enfermedad meningocócica por el serogrupo B (28).

Asimismo, distintas Sociedades Científicas, tales como la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Infectología pediátrica (SEIP) o la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), inciden en la importancia de esta vacuna al ser, actualmente, la única estrategia disponible para prevenir la enfermedad meningocócica por el serogrupo B (29).

La *vacunación frente a la fiebre tifoidea* está indicada en personal de laboratorio que manipule frecuentemente muestras de *Salmonella typhi*. Así, en el caso de utilizarse la vacuna oral se ha de ingerir tres dosis a días alternos con revacunaciones cada tres años, mientras que si se utiliza la vacuna intramuscular se administrará una dosis con revacunaciones cada tres años si persiste el riesgo (6, 15).

La recomendación de otras vacunas, como la BCG, la antirrábica o la vacuna frente al *Haemophilus influenzae b*, se realizará en función de otros factores o riesgos individuales (como son, respectivamente, la realización de viajes a zonas con brotes de tuberculosis multirresistente con gran probabilidad de contagio, la manipulación de *Rabdovirus*, o el padecer inmunodeficiencias o asplenia) (6, 24, 26).

c) *Vacunaciones indicadas por mayor riesgo en personal sanitario:*

1. Vacuna de la gripe. Los trabajadores sanitarios pueden actuar como potenciales vectores en la transmisión nosocomial de la gripe a pacientes (30); por este motivo, la vacunación de los mismos constituye un elemento fundamental de los programas de prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (31). Entre los beneficios que conlleva vacunar a los trabajadores sanitarios frente a la gripe se encuentran la protección personal (32), la disminución del absentismo laboral (32) y la reducción de la morbilidad y mortalidad de los pacientes que atienden (33); además, la vacunación ha demostrado ser coste-efectiva (34).

Las recomendaciones de vacunación incluyen, entre otros, a personal médico y de enfermería, auxiliares de enfermería, fisioterapeutas, técnicos, personal del servicio de emergencias, odontólogos, farmacéuticos, trabajadores de laboratorio y de autopsias, estudiantes sanitarios que tengan contacto con pacientes durante sus prácticas, así como personal no directamente involucrado en la asistencia a pacientes, pero potencialmente expuesto a agentes infecciosos que pueden ser transmitidos a y desde trabajadores sanitarios y pacientes (p. ej., administrativos, voluntarios, personal de seguridad o trabajadores de los servicios de mantenimiento y de lavandería) (15, 35-37).

2. *Vacuna triple vírica (parotiditis, sarampión, rubéola)*. El ACIP (15, 38) considera que todas las personas que trabajan en centros sanitarios deberían tener evidencia razonable de presentar inmunidad frente a parotiditis, sarampión y rubeola. Dicha evidencia incluye cualquiera de las siguientes situaciones:

- Documentación escrita de haber recibido la correspondiente vacunación; así, en el caso del sarampión y la parotiditis se precisa haber recibido 2 dosis separadas entre sí un mínimo de 28 días, mientras que en el caso de la rubéola se precisa haber recibido una dosis.
- Evidencia de inmunidad según resultados de serología (IgG positiva frente a parotiditis, sarampión y rubéola).
- Confirmación de enfermedad según resultados de laboratorio.
- Haber nacido antes de 1957 (si bien, en el caso de personas no vacunadas, y que no presenten evidencia de inmunidad o confirmación de enfermedad según resultados de laboratorio, se debería considerar su vacunación, sobre todo en situaciones de brote de sarampión, rubéola o parotiditis, en el centro sanitario donde trabajen).

De este modo, el ACIP (15, 38) recomienda que aquellos trabajadores sin adecuada evidencia razonable de tener inmunidad frente a sarampión o parotiditis reciban dos dosis de vacuna triple vírica separadas entre sí un mínimo de 28 días, mientras que aquellos que no presenten una adecuada evidencia de tener inmunidad frente a rubéola reciban una sola dosis de vacuna triple vírica.

En cuanto a la realización de estudios serológicos se refiere, no es necesario realizar serología prevacunal en trabajadores sanitarios que carezcan de evidencia razonable de presentar inmunidad, salvo que el centro sanitario lo considere coste-efectivo. Asimismo, no se recomienda hacer estudio serológico en aquellos trabajadores en los que se disponga de documentación escrita de que hayan recibido la correspondiente vacunación, u exista otra evidencia aceptable de que presenten inmunidad (38).

Por otro lado, si al personal sanitario que presente documentación escrita de haber recibido dos dosis de vacuna triple vírica, se le realiza serología, y ésta es negativa para sarampión y/o parotiditis, no se recomienda la administración de una dosis adicional de vacuna triple vírica, sino que se debería considerar que tales personas poseen una evidencia aceptable de inmunidad frente a sarampión y parotiditis. Del mismo modo, tampoco se recomienda administrar una dosis

adicional de vacuna triple vírica en trabajadores sanitarios que presenten documentación escrita de haber recibido una dosis de vacuna triple vírica, y en los que la serología postvacunal ha sido negativa frente a rubéola (a excepción de que sean mujeres en edad fértil); así, se debería considerar que tales personas presentan una evidencia aceptable de inmunidad frente a rubéola (38).

3. Vacuna antivariela. Aunque la varicela suele ser una enfermedad leve en la edad infantil, y prácticamente el 95% de la población mayor de 14 años está inmunizada, los casos de varicela en embarazadas, neonatos, inmunodeprimidos o adultos pueden tener graves complicaciones (1-2% de los adultos precisan hospitalización). Por otro lado, con frecuencia se ha descrito transmisión hospitalaria, tanto a partir de pacientes como de personal o por visitantes. Dada la importancia de la infección y la posibilidad de transmisión aérea sin contacto directo con el paciente índice, el ACIP (15) recomienda que las instituciones sanitarias se aseguren de que todos sus trabajadores presenten evidencia de inmunidad frente a varicela. De este modo, en caso de que los trabajadores no posean dicha evidencia de inmunidad, deberían recibir 2 dosis de vacuna antivariela con un intervalo mínimo de 4 semanas entre las dosis. Asimismo, aquellos que desarrollasen, tras ser vacunados, un rash relacionado con la vacuna, deberían evitar el contacto con personas sin evidencia de inmunidad frente a varicela y que estén en riesgo de enfermedad o complicaciones severas, hasta que todas las lesiones costrosas se sequen o, en caso de que las lesiones fueran exclusivamente tipo máculas o pápulas, hasta que en un periodo de 24 horas hayan dejado de aparecer nuevas lesiones.

La evidencia de inmunidad, para los trabajadores sanitarios, incluye cualquiera de las siguientes situaciones:

- Documentación escrita de haber recibido 2 dosis de vacuna antivariela.
- Evidencia de inmunidad o confirmación de enfermedad según resultados de laboratorio.
- Diagnóstico, realizado por un médico, de haber padecido la varicela.
- Diagnóstico, realizado por un médico, de haber padecido un herpes zóster.

En los centros sanitarios, la serología prevacunal del personal sin evidencia de inmunidad es probablemente costosa. De hecho, las instituciones pueden incluso elegir testar a todos los trabajadores sanitarios no vacunados, con independencia del antecedente de haber sufrido la enfermedad, dado que una pequeña proporción de personas con una historia positiva de enfermedad puede ser susceptible a la misma.

Por su parte, no se recomienda la realización, de manera rutinaria, de serología posvacunal frente a varicela después de haber recibido dos dosis de vacuna.

4. Vacuna de la hepatitis B. En nuestro país, desde 1978, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) se considera enfermedad profesional por su mayor riesgo en el medio sanitario (39). La transmisión de dicho virus continúa siendo habitual debido a varios motivos: a) el frecuente contacto percutáneo con sangre en la actividad asistencial; b) la elevada estabilidad del virus en

ambiente seco; c) la transmisibilidad notablemente mayor que la del VIH y el virus de la hepatitis C; d) el desconocimiento, por parte del personal sanitario, del estado infectivo del paciente; e) las coberturas vacunales variables entre los trabajadores sanitarios.

Estos hechos, junto con la descripción de brotes hospitalarios a partir de personal sanitario infectado, hacen que se recomiende la vacunación sistemática de todo trabajador sanitario susceptible y potencialmente expuesto a sangre u otro material infeccioso con dicho virus (6, 15). La pauta de vacunación recomendada es 0,1 y 6 meses; posteriormente, se debe realizar un estudio serológico entre 1 y 2 meses después de haber administrado la última dosis, a fin de determinar el título de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (HBsAc). Se considerará como respondedor a la persona con HBsAc ≥ 10 mUI/m (16, 15); en tales casos no se recomienda la administración de dosis "booster", ya que la memoria inmunológica es muy potente y protege frente a la exposición al virus, incluso si los anticuerpos desaparecen (40).

Por su parte, en los trabajadores no respondedores a un ciclo completo de primovacuna, se recomienda repetir la pauta vacunal (6, 15), si bien, en un reciente estudio se ha descrito cómo la revacunación utilizando una sola dosis de vacuna HBVaxPro-40® (40 µg HBsAg en 1 ml, Sanofi-Pasteur MSD, Lyon, Francia), así como la revacunación con una dosis de Fendrix® (20 µg HBsAg en 0,5 ml, GlaxoSmithKline, Rixensart, Bélgica), consiguen una respuesta satisfactoria (HBsAc ≥ 10 mUI/ml) en el 90,7 y el 100% de los casos, respectivamente (41).

REGISTROS VACUNALES

El Real Decreto 664/1997 (3) especifica la obligatoriedad de dejar constancia escrita del ofrecimiento y aceptación de la vacunación, previa información de ventajas e inconvenientes de la misma, o de la no vacunación. Dentro de los planes de inmunización en el colectivo expuesto se incluye el establecimiento de un registro individual y colectivo de vacunas administradas y de reacciones adversas. Dicho registro permite disponer de información completa sobre el estado de inmunización de todos los trabajadores, y debe permanecer en el servicio de salud laboral de la institución correspondiente (Tabla VI).

Tabla VI. Información a incluir en los registros vacunales del Servicio de Salud Laboral

Nombre del trabajador
Número de identificación del trabajador
Fecha de nacimiento/Edad
Fecha de vacunación
Vacuna administrada, fabricante y número de lote
Lugar de vacunación
Complicaciones (si las hubiera)
Nombre y cargo del que administra la vacuna
Consentimiento informado por escrito

BIBLIOGRAFÍA

1. **García AM, Gadea R.** *Estimación de la mortalidad y morbilidad por enfermedades laborales en España.* Arch Prev Riesgos Labor. 2004;7:3-8.
2. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. Boletín Oficial del Estado, nº 269 (10 de noviembre de 1995).
3. Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado, nº 124 (24 de mayo de 1997).
4. **Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L.** *Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings.* Am J Infect Control. 2007;35(10 Suppl 2):S65-164.
5. NTP384: La Inmunización activa: una herramienta de prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 2007.
6. **Saénz MC, Castrodeza J, de Juanes JR.** *Vacunaciones frente a exposiciones laborales.* Medicina Preventiva. 2010;16:31-40.
7. Grupo de trabajo para la actualización del capítulo sobre vacuna de tétanos y difteria del documento "Vacunación en adultos". Vacunación en adultos, recomendaciones Vacuna de difteria y tétanos. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009.
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Prevención de la Gripe. Vacunación antigripal. [Internet] [Último acceso 30 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/gripe.htm#prevencion>
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Consejos para el viajero. [Internet] [Último acceso 1 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/consejosViajero.htm>
10. **Fernández Crehuet J, López R.** *Vacunaciones en viajeros internacionales.* Medicina Preventiva. 2010;16:41-61.
11. Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
12. **Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, Plasencia A, Salleras L.** *Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population-based study.* BMC Infect Dis. 2007;7:73.
13. **Cilla G, Pérez-Trallero E, Artieda J, Serrano-Bengoechea E, Montes M, Vicente D.** *Marked decrease in the incidence and prevalence of hepatitis A in the Basque Country, Spain, 1986-2004.* Epidemiol Infect. 2007;135:402-8.
14. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo, 2006 [Internet] [Último acceso 1 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2006/es/index.html>.
15. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(RR-7):1-45.
16. **Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Aristegui-Fernández J,** et al. *Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:240-53.
17. **Salleras L, Domínguez A.** *Vacunación antineumocócica polisacárida 23-valente.* Medicina Preventiva 2009;15:14-21.
18. **Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R,** et al. *Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base.* Rev Esp Quimioter. 2013;26:232-52.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6–18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62:521-4.
20. Centers for Disease Control and Prevention (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 Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:816-9.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:1102-6.
22. **Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A, Salleras L** et al. *Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe.* Expert Rev Vaccines. 2011;10:1143-67.
23. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-7):1-23.
24. **Campins M, Bayas JM.** *Vacunaciones para adultos asplénicos.* Medicina Preventiva. 2010;16:19-22.
25. **Campins M, Bayas JM.** *Vacunación en pacientes con inmunodeficiencias graves.* Medicina Preventiva. 2009;15:54-58.
26. **Campins M, Cossio Y, Martínez X, Borrueal N.** *Vaccination of patients with inflammatory bowel disease. Practical recommendations.* Rev Esp Enferm Dig. 2013;105: 93-102.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilidad terapéutica de la vacuna meningocócica del grupo B, Bexsero. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
28. Grupo de Trabajo MenB. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
29. **Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi Gorrotxategi P,** et al. *Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes.* An Pediatr (Barc) 2013. An Pediatr (Barc). 2014;80:259.e1-23.
30. **Martinello RA, Jones L, Topal JE.** *Correlation between healthcare workers' knowledge of influenza vaccine and vaccine receipt.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24:845-7.
31. **Loulergue P, Moulin F, Vidal-Trecan G, Absi Z, Demontpion C, Menager C,** et al. *Knowledge, attitudes and vaccination coverage of healthcare workers regarding occupational vaccinations.* Vaccine. 2009;27:4240-3.
32. **Jordan R, Hayward A.** *Should healthcare workers have the swine flu vaccine?* BMJ. 2009;339:b3398.
33. **Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD,** et al. *Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial.* Lancet. 2000;355:93-7.
34. **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.
35. **Picazo JJ, Alonso LM, Arístegui J, Bayas JM, Sanz J, Del Amo P,** et al. *Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario.* Rev Esp Quimioter 2012;25:226-39.
36. **Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G,** et al. *Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009.* MMWR Recomm Rep. 2009;58(RR-8):1-52.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013-2014. MMWR Recomm Rep. 2013;62(RR-07):1-43.
38. **McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS.** *Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR Recomm Rep. 2013;62(RR-04):1-34.
39. Real Decreto 1995/1978, de 12 de mayo, sobre la consideración de Hepatitis B como enfermedad profesional.
40. Comité de Vacunas de la SEMPSPH. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adolescente y adulto recomendado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Medicina Preventiva. 2010;16:76-86.
41. **Hoebé CJ, Vermeiren AP, Dukers-Muijers NH.** *Revaccination with Fendrix® or HBVaxPro® results in better response rates than does revaccination with three doses of Engerix-B® in previous non-responders.* Vaccine. 2012; 30:6734-7.

Capítulo 23

VACUNACIONES EN VIAJEROS INTERNACIONALES

R.M. López Gigos¹, M. Carnero Varo² y J. Fernández-Crehuet Navajas³

¹Departamento de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina, Málaga, y Centro de vacunación Internacional de Málaga. Málaga. España.

INTRODUCCIÓN

El número de personas que realizan viajes internacionales crece de forma continua, tanto por razones de turismo como humanitarias, profesionales, peregrinaciones, migraciones, etc. Los desplazamientos son cada vez más largos y rápidos. Crece también el número de viajeros con riesgos mayores: personas de edades avanzadas, lactantes y niños pequeños, inmigrantes que regresan a sus países de origen para visitar a sus familiares, viajeros con patologías crónicas y/o con inmunodeficiencias, etc.

Los viajeros internacionales, que se desplazan desde zonas con niveles de protección sanitaria elevados a zonas más desprotegidas, deberían adoptar una serie de medidas de prevención antes, durante y después del viaje (1, 2). Las vacunas constituyen una herramienta básica en la prevención de numerosos riesgos sanitarios derivados del viaje. Las consultas a los centros especializados en la atención a los viajeros deben realizarse con una antelación suficiente (al menos de 4-6 semanas) y las recomendaciones han de ser personalizadas. En España existen los Centros de Vacunación Internacional de titularidad estatal (dependientes de la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior) y otros dependientes de las comunidades autónomas o administraciones locales, que ejercen la competencia estatal mediante encomienda de gestión.

Las vacunas destinadas a la inmunización de los viajeros que se desplazan a regiones con riesgos sanitarios diferentes del país de residencia pueden agruparse en 3 apartados (1):

1. Vacunas obligatorias en determinados países.
 - a) Fiebre amarilla.
 - b) Meningitis meningocócica (sólo en peregrinos a Arabia Saudí).
 - c) Polio (en viajeros a Arabia Saudí).
2. Vacunas recomendables en función de los riesgos del viaje.
 - a) Cólera.
 - b) Encefalitis japonesa.
 - c) Encefalitis centroeuropea.
 - d) Fiebre amarilla.
 - e) Fiebre tifoidea.
 - f) Hepatitis A/Hepatitis A + B.
 - g) Meningitis meningocócica.
 - h) Rabia.
3. Vacunas habituales en los calendarios de vacunación.
 - a) Difteria-tétanos-tos ferina.
 - b) Gripe estacional.
 - c) Hepatitis B.

- d) *Haemophilus influenzae* tipo b.
- e) Neumocócica.
- f) Polio.
- g) Papilomavirus humano.
- h) Rotavirus.
- i) Triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis).
- j) Tuberculosis
- k) Varicela.

Vacunas obligatorias en determinados países

La única vacunación obligatoria establecida en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI-2005), elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la vacunación frente a la fiebre amarilla (FA), y se establece por 2 razones:

a) Para proteger a las personas en áreas donde hay riesgo de transmisión de la enfermedad. b) Para proteger a los países vulnerables de la importación del virus de la FA.

Sin embargo, algunos países establecen exigencias particulares, como Arabia Saudí, que exige la vacunación contra la enfermedad meningocócica a los peregrinos que visitan anualmente La Meca o Medina (Hajj y/o Umrah). Igualmente, Arabia Saudí requiere que los viajeros procedentes de países con situación endémica de poliomielitis (o que han notificado recientemente casos) acrediten una vacunación antipoliomielítica con al menos 6 semanas de antelación a la entrada en el país.

Vacunas recomendables en función de los riesgos del viaje

Se recomendarán a partir del riesgo individual de cada viajero, considerando:

- Variables del viaje: el riesgo de exposición a diferentes enfermedades (destino geográfico, estación del año, duración del viaje, tipo de alojamiento, conductas de riesgo, etc.).
- Variables del viajero: edad, estado de salud, historia vacunal (y especialmente historia de alergias o reacciones previas a vacunas), y el tiempo disponible, entre el momento de la consulta y el viaje, para llevar a cabo las vacunaciones y/o profilaxis.
- Riesgo de infectar a otros.
- Coste.

Vacunas habituales en los calendarios de vacunación

La mayor parte de las vacunas administradas en el calendario de vacunación infantil requieren dosis de recuerdo para mantener niveles efectivos de protección en los adultos.

Es muy frecuente el olvido en las dosis de refuerzo tras la finalización del calendario vacunal, particularmente cuando el riesgo de infección percibido es bajo. Debe considerarse también la posibilidad de que las personas de mayor edad no hayan sido vacunadas nunca.

Los viajes son una buena ocasión para revisar el estado de inmunización en niños y adultos. A los viajeros no vacunados o vacunados de manera incompleta se les debe proponer la vacunación prevista en los calendarios de vacunación del país de residencia, además de las específicas para el viaje. Es importante ser conscientes de que enfermedades como la difteria, la tosferina o la poliomielitis, que son excepcionales en la mayoría de los países industrializados, pueden estar presentes en los países visitados por los viajeros.

Fiebre amarilla

La FA es una enfermedad hemorrágica viral producida por un arbovirus del género *Flavivirus*, transmitida por la picadura de mosquitos (sobre todo *Aedes aegypti*), que constituye un importante problema de salud pública en numerosos países. Se estima que cada año causa aproximadamente 200.000 casos y 30.000 muertes en el mundo.

La enfermedad cursa de forma variable, desde un cuadro febril banal hasta situaciones graves que presentan ictericia asociada a hemorragias difusas, con un 20-50% de mortalidad en los casos severos.

Desde 1980 se considera una enfermedad reemergente en las regiones de África subsahariana, donde se produce el 80% de los casos notificados en la actualidad, y en Sudamérica, cuyos últimos brotes epidémicos se han producido en 2008 y 2009. Sudán ha sufrido durante el año 2012 una de la epidemias más importantes de fiebre amarilla de los últimos años, con alrededor de 1.000 casos. No hay un tratamiento

antiviral específico y la vacunación contra la FA es la medida más importante en la prevención de la enfermedad. En 2012 la vacunación es obligatoria en 20 países con independencia de la procedencia del viajero y en 109 países si se procede de países con riesgo de transmisión de la FA. En este año, la OMS consideró que había riesgo de transmisión en 43 países (1) (Figura 1).

La FA es un riesgo importante para más de 3 millones de viajeros que se desplazan cada año a zonas de riesgo. En las personas no vacunadas que penetran en zonas epidémicas de África, se estima un riesgo de contraer la FA de 1/267 casos y de muerte por FA de 1/1.333 casos para una estancia de 2 semanas en la zona, aunque el riesgo varía estacionalmente; las cifras para Sudamérica son casi una décima parte.

Vacunas frente a la fiebre amarilla

En la década de los treinta se desarrollaron dos vacunas vivas atenuadas: a) la vacuna francesa obtenida por pases del virus humano en cerebro de ratón (elaborada en 1927 en el Instituto Pasteur de Dakar), y b) la vacuna 17D obtenida por pases de virus humano (160 pases) en huevos de gallina embrionados. La primera de ellas, ampliamente utilizada en África Occidental, redujo sustancialmente la enfermedad desde 1940 a 1952, pero también originó casos de encefalitis en menores de 10 años, por lo que se abandonó la vacunación en niños y dejó de producirse en 1980. La vacuna 17D se elaboró en 1937 y mostró menos reacciones adversas y una protección del 95% en un estudio llevado a cabo en Brasil en 1938. Durante 1951 y 1952 se registraron varios casos de encefalitis en lactantes, por lo que se desaconsejó el uso de la vacuna en menores de 6 meses. En 1957 el Comité de Expertos en Fiebre Amarilla de la OMS concluyó que la elección de la cepa viral utilizada para la vacunación debería



Figura 1. Distribución mundial de la fiebre amarilla. OMS 2012.

estar bajo el control de las autoridades sanitarias, expresando la necesidad de poseer lotes de siembra primarios y secundarios controlados para su fabricación. En 1976 la OMS estableció los tests de seguridad a los que debe someterse la vacuna y las pruebas de estabilidad. La OMS/UNICEF propuso, en 1988, la incorporación de la vacuna de FA en los programas de vacunación sistemática de los países con riesgo de esta enfermedad. Por tanto, desde hace más de 70 años, se dispone de la vacuna 17D (elaborada a partir de un virus salvaje aislado en Ghana en 1927, la cepa Asibi) (3).

La vacuna de la FA es segura y muy eficaz, capaz de producir anticuerpos neutralizantes en el 90% de los vacunados en 10 días y en el 99% en 30 días; la OMS la recomienda para los residentes en las áreas afectadas y los viajeros a zonas con riesgo de FA. La inmunidad se suele prolongar durante decenios (30-35 años), aunque la validez del certificado oficial de vacunación de FA es de 10 años.

El virus vacunal atenuado se presenta en 2 formas: la subcepa 17D-204, y la 17DD, cuyas secuencias son homólogas en un 99,9%. La diferencia entre el virus salvaje de la cepa Asibi y los virus vacunales atenuados se reduce a 20 aminoácidos, lo que conlleva modificaciones en la envoltura del virus, de tal forma que el virus vacunal no es transmisible por los mosquitos.

Composición de la vacuna disponible en España

La vacuna actualmente comercializada (Stamiril®, Sanofi Pasteur MSD) contiene:

- Principio activo: virus de la FA cepa 17D cultivados en embriones de pollo libres de patógenos específicos (especialmente de virus de la leucosis aviar) igual o superior a 1.000 unidades DL50 ratón.
- Medio estabilizante: lactosa, sorbitol, clorhidrato de L-histidina, L-alanina, cloruro sódico, cloruro potásico, fosfato disódico, fosfato monopotásico, cloruro cálcico, sulfato magnésico.
- Excipientes del disolvente: cloruro sódico (0,4%), agua para inyectables.

Pauta de administración

Se administra en una sola dosis de 0,5 ml, por vía subcutánea (preferible) o intramuscular. La pauta de vacunación es igual para niños y adultos. No interfiere con otras vacunas administradas con jeringuillas diferentes en lugares distintos; sin embargo, las vacunas vivas atenuadas por vía parenteral deben administrarse de forma simultánea o con un mes de diferencia (antes o después) respecto a la vacuna de la FA. Esta recomendación se hace a partir de la hipótesis de que el interferón liberado en respuesta a la primera vacunación podría tener un efecto inhibitorio temporal sobre las vacunas posteriores de virus vivos.

El Reglamento Sanitario Internacional y el Certificado Internacional de Vacunación, que debe acompañar a toda vacunación de FA, establecen la protección 10 días después de su administración y dosis de recuerdo cada 10 años. En España, la vacunación contra la FA se debe realizar en un centro autorizado por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

Seguridad de las vacunas contra la fiebre amarilla y efectos adversos

Se han administrado al menos 400 millones de dosis de vacuna antiamarílica con una seguridad excelente. Se han registrado efectos adversos banales en el 10-30% de los vacunados: cefaleas (en las que es frecuente el dolor retroorbital), mialgias, astenia, fiebre, malestar, etc. Las reacciones adversas graves son extremadamente raras y pueden agruparse en 3 tipos:

1. Reacciones de hipersensibilidad.

La frecuencia de reacciones alérgicas graves, sobre todo reacciones anafilácticas, es muy baja. La vacuna está contraindicada en personas con antecedentes de intolerancia oral al huevo o reacciones alérgicas a los productos con huevo. En caso de alergia a las proteínas de huevo, las reacciones alérgicas generalizadas son posibles, aunque raras. La sensibilidad a la gelatina, utilizada para estabilizar la vacuna, puede explicar algunos casos.

2. Enfermedad posvacunal neurotrópica.

Desde 1945 se conocen al menos 26 casos de encefalitis posvacunal, de los cuales 16 se han presentado en menores de 7 meses. De los 26 casos, 24 se recuperaron sin secuelas. Un virus vacunal, aislado en el encéfalo de un niño de 3 años que falleció, era portador de mutaciones que afectaban a las proteínas de la envoltura y mostró un aumento de la neurovirulencia en estudios animales. Se ignora si los otros casos presentaban mutaciones comparables de la cepa vacunal. Otro fallecimiento ocurrió en un adulto inmunodeprimido infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

3. Enfermedad posvacunal viscerotrópica.

Se conocen al menos 7 casos de enfermedad viscerotrópica asociados a la vacuna contra la FA, de los cuales fallecieron 6; también hay descritos 11 casos probables de los que 2 fallecieron. El estudio de los primeros 7 casos conduce a pensar que la gravedad de las reacciones se debe en mayor medida a una susceptibilidad especial del huésped y no a una inestabilidad genómica del virus vacunal atenuado. El riesgo de reacción viscerotrópica a la vacuna contra la FA se limita a la primovacunación. La frecuencia se estima en un caso por cada 10 millones de dosis, considerando todos los grupos de edad; en los adultos en general alcanza un caso entre 200.000 y 300.000 vacunados y en los mayores de 60 años, un caso de cada 40.000-50.000 personas vacunadas. La OMS vigila desde 2001 la seguridad de las vacunas antiamarílicas, con particular atención a las formas viscerotrópica y neurotrópica de la enfermedad asociadas a esta vacunación. Ya se había notificado anteriormente que la edad avanzada (superior a los 60 años) era un factor de riesgo para las formas viscerotrópica y neurotrópica de la enfermedad.

Recientemente se ha reconocido que las enfermedades del tipo son un posible factor de riesgo independiente para la forma viscerotrópica de la FA. No obstante, dada su baja incidencia, se tiene poca información sobre otros factores de riesgo de la forma viscerotrópica de la enfermedad. Se considera que es preciso disponer de más información para pronosticar el riesgo, predecir qué grupos de población son más vulnerables y qué factores aumentan el riesgo de presentar los 2 tipos de acontecimientos adversos graves tras la vacunación.

La OMS ha señalado también que existe una cuestión crítica, y aún no resuelta, relativa a la inocuidad y la eficacia del uso de la vacuna antiamarílica en personas infectadas por el VIH.

El Comité de Expertos de Fiebre Amarilla de la OMS reitera que es preciso tener un cuidado especial a la hora de prescribir la vacuna y administrarla únicamente a los viajeros que estén expuestos a un riesgo cierto de exposición al virus natural de la FA. Además, los médicos que prescriben las vacunas deben ponderar cuidadosamente los riesgos y las ventajas de la administración de la vacuna antiamarílica a viajeros de edad avanzada y deben preguntar siempre, con independencia de su edad, si el paciente ha presentado alguna enfermedad del timo; si es así, deben considerarse otras medidas de prevención.

Contraindicaciones de la vacunación

La vacuna contra la FA no debe administrarse en niños menores de 6 meses y, salvo situaciones de riesgo alto, tampoco es recomendable hacerlo entre los 6 y los 8 meses. Igualmente, se contraindica en personas con alergia al huevo y también en casos de inmunodepresión grave. La vacuna 17D no se recomienda teóricamente durante el embarazo, pero las mujeres embarazadas pueden vacunarse si el riesgo de infección es elevado. En caso de embarazo inadvertido, no está justificado el aborto. Se recomienda evitar el embarazo hasta 30 días después de recibir la vacuna.

Es relativamente fácil para los profesionales de la medicina del viajero, evitar la vacunación en menores de 9 meses y en personas con alergia conocida al huevo; sin embargo, las contraindicaciones durante el embarazo o por inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas) presentan con frecuencia problemas prácticos. Afortunadamente, algunos casos publicados de infección congénita por el virus 17D no se han asociado a anomalías fetales. Los viajeros internacionales infectados por el VIH y asintomáticos, con valores de CD4+ > 200 mm³, podrían vacunarse en caso de no poder evitar el viaje a zonas de riesgo de FA.

En el caso de niños nacidos de madres con VIH positivo, es necesario obtener la confirmación de la situación de VIH del niño. La transferencia de anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) G anti-VIH maternos a través de la placenta no permite la interpretación serológica del niño hasta aproximadamente los 9-10 meses de edad (la persistencia de anticuerpos maternos se ha detectado hasta los 14 meses):

- Si el niño no está infectado: la vacuna puede administrarse de forma normal.
- Si el niño está infectado: consultar al equipo pediátrico especialista para la evaluación del cociente beneficio-riesgo de la vacunación.

La lactancia materna implica un riesgo teórico de transmisión del virus al neonato a través de la leche, por lo que constituye una contraindicación para la administración de la vacuna de FA, especialmente si el neonato tiene menos de 4 meses de edad. Se han descrito al menos dos casos de enfermedad neurológica, en lactantes, presumiblemente asociados a la vacunación de FA de la madre (aunque no se ha determinado de forma definitiva que la transmisión se produjera por la leche materna). Es preferible desaconsejar la vacunación a las mujeres durante el período de lactancia, sin embargo, se puede considerar la vacunación de una mujer

durante este período cuando los beneficios sean superiores a los riesgos asociados (4).

Enfermedad meningocócica

Neisseria meningitidis es una causa importante de meningitis y otras enfermedades invasivas en todo el mundo. *N. meningitidis* dispone de una cápsula polisacárida que constituye el mayor factor de virulencia de este microorganismo, ya que le protege de la fagocitosis, de la opsonización y de la actividad bactericida del suero. Los meningococos que carecen de ella y que se encuentran habitualmente en la orofaringe como comensales, muy rara vez causan una enfermedad invasiva. La composición bioquímica de esta cápsula determina el serogrupo. Se han descrito 13 serogrupos distintos, aunque 6 (A, B, C, W135, X e Y) son la causa de más del 90% de las meningitis y sepsis. La cápsula de estos serogrupos está compuesta de ácido polisacárido, unida a glucosa o galactosa, excepto la del serogrupo A, que está constituida por N-acetilmanosamina-1-fosfato.

La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica están causados por los serogrupos A, B y C, con menos frecuencia por el serogrupo Y (emergente en Estados Unidos), el W135 (particularmente frecuente en Burkina Faso y Mali durante 2012, y también descrito en Arabia Saudí). Recientemente el serogrupo X ha sido notificado en Nigeria (2009) y en Burkina Faso (2012). El serogrupo predominante en las epidemias africanas era hasta el año 2011 el tipo A, sin embargo ha disminuido sustancialmente desde que la OMS ha iniciado las campañas de vacunación con la vacuna conjugada frente al serogrupo A.

El serogrupo B es el principal agente causal de numerosas situaciones endémicas en países industrializados, aunque también ha causado epidemias en Brasil, Cuba, Chile, Noruega, Argentina, Colombia y Nueva Zelanda.

La transmisión se produce por contacto directo de persona a persona, por aerosoles o gotitas de la rinofaringe de personas infectadas (pacientes o bien portadores asintomáticos). No existe reservorio animal ni vectores. La susceptibilidad a la enfermedad meningocócica disminuye con la edad, aunque se produce un ligero incremento entre adolescentes y adultos jóvenes. Ocurren casos esporádicos en todo el mundo durante todo el año; en las zonas templadas suelen ocurrir durante los meses de invierno, y se describen brotes en situaciones de hacinamiento o espacios cerrados en los que conviven numerosas personas (cuarteles militares, residencias de estudiantes, etc.). En África tienen lugar grandes brotes y epidemias durante la temporada seca, de Noviembre a Junio, en la zona conocida como “cinturón africano de la meningitis” que agrupa a la franja de países entre Senegal y Etiopía (Figura 2).

La meningitis endémica y epidémica por meningococos del grupo A ha sido una causa importante de morbilidad y mortalidad en el África subsahariana, pese a la disponibilidad de la vacuna de polisacáridos de meningococos del grupo A, que es barata y segura (5).

En el ámbito mundial se estima que la enfermedad ocasiona 1,2 millones de casos. Incluso con un tratamiento óptimo, la meningitis meningocócica tiene una tasa de letalidad del 10% y produce lesiones del sistema nervioso central en alrededor de un 15% de los pacientes (6). Arabia Saudí exige la vacunación



Figura 2. Países del cinturón africano de meningitis meningocócica. OMS 2012.

contra la enfermedad meningocócica a las personas que peregrinan a las ciudades sagradas de La Meca y Medina, donde se congregan en algunas ocasiones más de 2 millones de musulmanes de todo el mundo, lo que produce una situación de hacinamiento que favorece la transmisión de enfermedades por contacto directo.

Se debe considerar la vacunación contra la enfermedad meningocócica en las siguientes situaciones (1):

- Viajeros que se dirigen a países industrializados con casos esporádicos; se producen brotes de enfermedad por meningococo C en escuelas, universidades, cuarteles, campamentos, etc., donde conviven adolescentes y adultos jóvenes.
- Viajeros que se dirigen a países del cinturón subsahariano donde son frecuentes los brotes de enfermedad del serogrupo A, y del serogrupo W135, durante los meses de la estación seca (entre noviembre y junio). El riesgo es mayor si el contacto con la población local es habitual y la duración de la estancia, prolongada.
- Peregrinos a La Meca o Medina para el Hajj o la Umrah. Tras diversos brotes como el producido por el serogrupo A en 1987, comenzó a exigirse la vacuna antimeningocócica bivalente A-C. Posteriormente, en 2000 y 2001, se detectaron brotes de enfermedad producidos por el serogrupo W135, por lo que desde el año 2002 hasta la actualidad Arabia Saudí exige la vacuna antimeningocócica tetravalente ACYW135 a los peregrinos al Hajj o la Umrah; sin la certificación de esta vacunación no es posible obtener el visado de entrada para los peregrinos. Las autoridades sanitarias saudíes exigen que, antes de la peregrinación, los viajeros hayan recibido al menos una dosis de vacuna tetravalente en los 3 años anteriores, si son mayores de 2 años, o 2 dosis separadas (con un intervalo de 2 meses) en los menores de esta edad.

Es especialmente recomendable la vacunación antimeningocócica en los viajeros con asplenia anatómica o funcional, en aquellos que tienen déficit de properdina o fracciones terminales del complemento (C5-C9) y en casos con enfermedad de Hodgkin u otras neoplasias hematológicas.

En las últimas décadas los avances en la inmunoprofilaxis de la enfermedad meningocócica han sido espectaculares. Se dispone de diferentes vacunas para los serogrupos más prevalentes de *N. meningitidis*, y en bastantes ocasiones se ha conseguido un control muy efectivo de los brotes epidémicos (5). La próxima comercialización en Europa de una nueva vacuna frente a la meningitis meningocócica por el serogrupo B es esperanzadora.

Vacunas frente a la enfermedad meningocócica

Las vacunas contra la enfermedad meningocócica actualmente comercializadas en el mundo son de dos tipos:

1. Vacunas de polisacáridos simples:
 - a) Vacuna bivalente AC.
 - b) Vacuna trivalente ACW135.
 - c) Vacuna tetravalente ACYW135.
2. Vacunas de polisacáridos conjugados:
 - a) Vacuna monovalente A conjugada.
 - b) Vacuna monovalente C conjugada.
 - c) Vacuna tetravalente ACYW135 conjugada.
3. Vacunas de proteína de membrana externa frente a *Meningococo B*.

Vacunas polisacarídicas simples

Están compuestas por polisacáridos capsulares liofilizados, purificados y termoestables de los respectivos serogrupos de meningococos.

Las primeras vacunas polisacáridicas simples contra los serogrupos A y C aparecieron hace 40 años en respuesta a brotes epidémicos en jóvenes residentes en academias militares norteamericanas.

La inmunogenicidad de las vacunas de polisacáridos varía según el serogrupo. La vacuna con el polisacárido A, aunque puede administrarse a partir de los 3 meses de edad, produce una respuesta inmunitaria inferior y de menor duración en los menores de 2 años respecto a la observada en niños mayores y en los adultos.

El polisacárido C, incluido en las primeras vacunas bivalentes, no genera prácticamente ninguna respuesta inmunitaria en los menores de 18-24 meses, pero, al igual que el polisacárido A, mejora la respuesta a medida que aumenta la edad de los vacunados; la segunda dosis no conlleva un aumento de las concentraciones de anticuerpos respecto a las obtenidas en la primovacunación. Además, con las revacunaciones repetidas del componente C, y en menor medida con el A, puede observarse una menor respuesta inmunológica parcial o tolerancia inmune, cuyo significado clínico no está claro.

La inmunogenicidad de los serogrupos W135 e Y es buena por encima de los 2 años de edad y se observa una importante elevación de los anticuerpos bactericidas y buen efecto protector; en edades inferiores está menos estudiada.

La corta duración de la protección y la ausencia de impacto en el estado de portador nasofaríngeo de *N. meningitidis* (por lo que carece de efecto en la cadena de transmisión), así como la posible hiporrespuesta en revacunaciones, han contribuido al hecho de que no se haya recomendado el uso sistemático de la vacuna polisacárida bivalente A + C en los calendarios infantiles.

Desde el punto de vista de los viajeros, la vacuna recomendada más ampliamente y obligatoria en algunas ocasiones es la vacuna tetravalente A, C, Y, W135 (Mencevax ACYW135® producida por GSK y Menomune ACYW135® de Sanofi Pasteur MSD). Se encuentra disponible en los Centros de Vacunación Internacional españoles, a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros (Agencia Española del Medicamento) del Ministerio de Sanidad. Tras la comercialización en España de vacunas tetravalentes conjugadas (ver a continuación), las vacunas de polisacáridos simples sólo se recomiendan en las situaciones en las que las vacunas conjugadas estén contraindicadas.

Composición de las vacunas polisacáridas ACYW135 y pauta de administración

La vacuna tetravalente contiene 50 µg de cada serogrupo, con una solución isotónica de cloruro sódico y se aplica en una dosis única de 0,5 ml, tras la inmediata reconstitución con el disolvente, por vía subcutánea o intramuscular. El diluyente en la presentación de los viales de 10 dosis contiene 0,25% de fenol como conservante.

La vacuna trivalente A, C, W135, producida por GSK en colaboración con distintas fundaciones, comenzó a utilizarse en la temporada epidémica de 2003 en Burkina Faso, y los datos de seguridad, de inmunogenicidad y de efectividad publicados hasta la fecha están en sintonía con los de otras vacunas de polisacáridos simples. Desde entonces, se ha utilizado en otros países africanos, como Chad, Guinea, Sudán, Uganda y Kenia. Su uso ha estado restringido al control de la enfermedad meningocócica en los países del “cinturón

africano de la meningitis”, causada por los serogrupos incluidos en esa vacuna. La utilización actual de la vacuna conjugada del serogrupo A (MenAfriVac) ha desplazado a las vacunas de polisacáridos simples.

La respuesta protectora de las vacunas polisacáridicas no conjugadas aparece aproximadamente 10-14 días después de la administración y se prolonga durante 3 años en el 85-95% de los vacunados, aunque en los niños menores de 4 años los valores de anticuerpos específicos descienden rápidamente al cabo de 2-3 años.

La validez de los certificados de meningitis tetravalente exigidos por Arabia Saudí comienza 10 días después de la aplicación de la vacuna y se prolonga durante 3 años, si bien la duración de la protección en adultos se estima de 3-5 años.

Seguridad y efectos adversos de vacunas de polisacáridos simples

Las vacunas a partir de polisacáridos son seguras y de escasa reactogenicidad; sólo ocasionalmente producen reacciones locales leves (eritema y dolor local en el punto de inyección durante 1-2 días), y en raras ocasiones, hasta en un 2% de vacunados, fiebre. Excepcionalmente pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad. La seguridad y la inmunogenicidad son semejantes en las vacunas de polisacáridos bivalentes, trivalentes o tetravalentes.

Contraindicaciones de la vacunación

Las precauciones y las contraindicaciones son escasas, como es común en las vacunas inactivadas: reacción anafiláctica a dosis previas de la vacuna, hipersensibilidad a algún componente, rango de edad fuera de lo establecido o enfermedad aguda, sin que haya contraindicaciones específicas.

Vacunas de polisacáridos conjugados

Se obtienen mediante la conjugación del polisacárido con una proteína portadora de alto peso molecular, lo que induce una respuesta inmunitaria dependiente de las células T, y conlleva, con respecto a las vacunas no conjugadas, una inmunogenicidad superior en los lactantes y una duración mayor de la protección. Otra ventaja a tener en cuenta en los viajeros es la reducción del estado de portador que se consigue con las vacunas conjugadas que, a diferencias de las vacunas no conjugadas, evitan que el viajero retorne a su entorno habitual, tras visitar zonas de riesgo, siendo portador asintomático; este hecho es de gran importancia porque se interrumpe la cadena de transmisión.

Las vacunas conjugadas monovalentes contra el meningococo del serogrupo C se conjugan con proteínas como el toxoide diftérico (Meningitec® de Wyeth Farma y Menjugate® de Novartis Vaccines) o toxoide tetánico (NeisVac-C® de Baxter). Se encuentran incorporadas a los calendarios vacunales en numerosos países, tras su autorización en 1999, dado que, a diferencia de las vacunas polisacáridicas del mismo serogrupo, ocasionan respuestas en niños lactantes vacunados.

La vacuna monovalente conjugada del serogrupo A (MenAfriVac®) es el resultado de la colaboración de la OMS con numerosas organizaciones y países africanos, que ha conducido en un tiempo breve (10 años) a contar con una

vacuna de bajo coste (0,5 dólares la dosis) especialmente producida por el *Serum Institute of India Ltd.* para los países de África Subsahariana. Los planes de vacunación se iniciaron en 2010 e incluyen a toda la población de estos países entre 1 y 29 años, lo que ha logrado una reducción drástica de los casos de enfermedad meningocócica producidos por el serogrupo A en aquellos países en los que ya se ha llevado la inmunización; se estima que hacia el año 2015 se habrán podido salvar cerca de 150.000 vidas.

Al igual que en el apartado de vacunas tetravalentes no conjugadas, se considera que en los viajeros son de primera elección las vacunas tetravalentes, por tanto las nuevas vacunas tetravalentes conjugadas juegan un protagonismo importante en el momento actual porque presentan ventajas relevantes frente a las no conjugadas.

En orden cronológico, la primera vacuna conjugada tetravalente conjugada de los serogrupos A, C, W135 e Y fue Menactra® (Sanofi Pasteur) cuyos polisacáridos se conjugan con el toxoide tetánico, y fue autorizada en Estados Unidos en el año 2005. Actualmente se indica en niños mayores de 9 meses en situaciones de riesgo, y en los adolescentes y adultos (11-55 años). En Canadá se autorizó en 2007, con indicación en niños mayores de 2 años y adolescentes. La vacuna contiene 4 µg de cada serogrupo y se administra por vía intramuscular. Se ha estudiado la posible relación causal de esta vacuna tetravalente conjugada con el síndrome de Guillain-Barré, aunque por el momento, tras ocho años de vigilancia, se apunta que no existe asociación causal.

En Europa se autorizó en 2010 la primera vacuna tetravalente de polisacáridos conjugados ACYW-CRM (Menveo® producida por Novartis Vaccines) de uso hospitalario y disponible en la mayor parte de los Centros de Vacunación Internacionales. Está compuesta por 10 µg de polisacárido A y 5 µg de C, Y, W135 ligados covalentemente a un mutante no reactivo del toxoide diftérico (CRM197) mediante una conjugación química selectiva (7).

La autorización en España, que inicialmente fue para los mayores de 11 años, es actualmente para niños mayores de 2 años, y adultos hasta 65 años. La pauta de vacunación en los viajeros consiste en la administración de una dosis de 0,5 ml vía intramuscular en deltoides, y la duración de la protección, aunque pendiente de determinar, se cree que es de alrededor de 5 años.

Se ha autorizado recientemente, en 2012, otra vacuna tetravalente conjugada con toxoide tetánico (Nimenrix®, producida por GSK), también de uso hospitalario y disponible en los centros de vacunación de los viajeros. Contiene 5 µg de cada uno de los cuatro polisacáridos. Sus características son similares a Menveo® y se ha autorizado para sujetos a partir de 12 meses.

Las autoridades saudíes establecen la necesidad de vacunar a los peregrinos con vacunas tetravalentes (conjugadas o no) cada 3 años. Cuando por diversas razones se combinan las vacunas de polisacáridos simples con las conjugadas, se debe tener en cuenta que el intervalo óptimo entre ambas varía según cuál haya sido la primera vacuna administrada:

- Si se ha administrado primero la vacuna de polisacáridos simples, deben transcurrir 6 meses para administrar la vacuna conjugada.
- Si se ha administrado primero la conjugada, 2 semanas después ya puede administrarse la vacuna de polisacáridos simples.

Vacunas de proteína de membrana externa frente a meningococo B simples

No es posible desarrollar vacunas contra el grupo B a base de polisacáridos por el mimetismo antigénico de estos con polisacáridos del tejido nervioso humano. La cápsula polisacáridica del serogrupo B está constituida por un polímero de ácido síalico; ácido N-acetil neuramínico con enlaces α (2-8), que es estructuralmente idéntico al que forma parte de los gangliósidos cerebrales y las moléculas de adhesión en el tejido neural (sobre todo del periodo embrionario o del recién nacido), razón por la cual se considera homólogo de un autoantígeno y por lo tanto es tolerado por el sistema inmune, por esta razón normalmente no se obtiene respuesta o esta es transitoria y de tipo IgM y conlleva el riesgo de enfermedad autoinmune.

Como consecuencia de ello las vacunas contra el meningococo del grupo B desarrolladas en Cuba, Noruega y los Países Bajos son a base de proteínas de la membrana externa.

En 2013 está prevista la comercialización, en Europa, de Bexsero® producida por Novartis Vaccines. Esta vacuna se obtiene con tecnología de vacunología inversa, es decir, que se dispone de la secuencia génica de meningococo y se identifican los genes que expresan los antígenos de mayor interés para la vacuna; estos genes se insertan en un microorganismo diferente para producir de forma rápida antígenos experimentales. Esta tecnología de VME (Vesículas de Membrana Externa) es la única asequible actualmente contra *N. meningitidis* serogrupo B.

Poliomielitis

La poliomielitis es una enfermedad aguda del sistema nervioso central ocasionada por 3 enterovirus (poliovirus 1, 2 y 3) que se propagan sobre todo de persona a persona por vía fecal-oral, y de forma menos frecuente por agua y alimentos contaminados; tras un período de incubación de 3-14 días ocasiona fiebre y malestar, y en una pequeña proporción invade el sistema nervioso central ocasionando parálisis en grado variable (la parálisis flácida aparece en menos del 1% de las infecciones por poliovirus). Afecta sobre todo a los menores de 5 años.

La iniciativa de erradicación surge en 1988 cuando la enfermedad se había eliminado de los países más desarrollados y, sin embargo, en los países menos desarrollados la enfermedad se presentaba sobre todo en niños menores de 3 años (65-75% de los casos) o de 5 años (95% de los casos). Se ha avanzado bastante en la erradicación mundial de la poliomielitis, evitando ocho millones de casos desde el inicio del programa en 1988; en dicho año al menos 125 países eran considerados endémicos, mientras que en el año 2012 tan sólo en 3 países (Afganistán, Nigeria y Pakistán) circulan ininterrumpidamente los poliovirus salvajes (Figura 3). En la India ha dejado de ser endémico, ya que desde Enero de 2011 no ha notificado casos autóctonos de poliomielitis. Globalmente, desde el lanzamiento de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis el número de casos ha disminuido en más de un 99%. En el año 2006 la transmisión del poliovirus tipo 2 se había interrumpido en todo el mundo y sólo los de tipo 1 y tipo 3 persisten en un número limitado de países (8).

Durante el año 2008 y durante la primera mitad de 2009, algunos países previamente libres de la enfermedad, es decir, que no habían presentado casos en al menos 12 meses



Figura 3. Distribución mundial de la poliomielitis. OMS 2012.

(Angola, Chad, Etiopía, Ghana, Níger, República Democrática del Congo y Sudán), importaron poliovirus salvajes de tipo 1 y 3, y notificaron casos. Estos países tienen coberturas vacunales frágiles e infraestructuras sanitarias deficientes (8). Durante el año 2010, Tajikistán comunicó al menos 432 casos de parálisis flácida aguda, de los que 129 fueron confirmados por los laboratorios como poliovirus tipo 1; las regiones fronterizas con Afganistán han sido las más afectadas.

En 2012 se considera que en Angola, el Chad y la República Democrática del Congo se ha restablecido la transmisión porque esta ha sido continua por más de 12 meses. A estos países se les otorga la misma prioridad que a aquellos donde la enfermedad es endémica. La OMS recomienda la vacunación o la administración de dosis de recuerdo antes de visitar los 3 países endémicos y aquellos en los que se ha reintroducido la enfermedad.

La infección y la parálisis pueden afectar a personas no inmunes de cualquier edad, lo que debe tenerse en cuenta en los viajeros que se dirigen a países endémicos. Mientras no se alcance la erradicación mundial, habrá riesgo tanto para los viajeros que se desplacen a zonas infectadas como de reintroducción de la enfermedad en zonas libres de polio mediante viajeros infectados que procedan de países endémicos (9).

Todos los viajeros que se dirigen a zonas infectadas por poliovirus y todos los que proceden de estas zonas deben tener actualizada la vacunación contra la poliomielitis con arreglo a la política de vacunación nacional. Para limitar la propagación internacional de estos virus a zonas libres de polio, los viajeros procedentes de los países endémicos deben comprobar la pauta completa de vacunación o recibir una dosis de vacuna, como mínimo, antes de salir del país de residencia. Algunos países libres de polio pueden exigir a los viajeros procedentes de países endémicos un certificado de vacunación para obtener el visado de entrada.

Desde el año 2005, Arabia Saudí exige a todos los viajeros menores de 15 años que lleguen desde países afectados por poliomielitis un certificado de vacunación con la vacuna oral (VPO) administrada al menos 6 semanas antes de solicitar el visado de entrada en el país. Además, desde el año 2006, todos los viajeros procedentes de Afganistán, Pakistán y Nigeria, independientemente de la edad y de la historia vacunal previa, reciben la vacuna VPO en los puntos de entrada a Arabia Saudí (10).

Vacunas frente a la Poliomielitis

El desarrollo de vacunas efectivas para evitar la polio parálisis ha sido uno de los grandes logros del siglo xx; disponemos de 2 tipos de vacunas:

- La vacuna oral viva atenuada, desarrollada por Albert Sabin en 1961 (VPO).
- La vacuna de polio inactivada (VPI), desarrollada por Jonas Salk en 1955, que se administra de forma inyectada.

Ambas vacunas son muy efectivas frente a los 3 tipos de poliovirus.

Vacuna de polio oral

Se prepara con cepas de virulencia atenuada de los 3 tipos de virus, obtenidas por pases sucesivos en cultivos celulares de células diploides (WI38), con cinco del serotipo 1, uno del serotipo 2 y tres del serotipo 3. Tras la administración de 3 dosis, produce una elevada inmunidad humoral de larga duración, e inmunidad en la mucosa intestinal que reduce la infección efectiva de los poliovirus salvajes y la hace muy apropiada para interrumpir la transmisión persona-persona en situaciones de epidemia, con lo que se reduce en gran manera la circulación del virus salvaje. Es barata y puede administrarse sin necesidad de equipos de inyección, por lo

que constituye la vacuna de elección para la erradicación de la polio.

Aunque es una vacuna muy segura y efectiva, en raras ocasiones (1 caso por cada 2,5 millones de dosis) puede producir parálisis, “poliomielitis asociada a la vacuna (PAV)” en los niños vacunados o en personas en contacto estrecho con los vacunados; ésto se debe a cambios genéticos en el virus vacunal por mutación o recombinación que ocasionan la recuperación de la neurovirulencia. Excepcionalmente, en algunas ocasiones se ha observado la circulación de estos virus produciendo brotes de virus de polio derivados de la vacuna VPO. Los síntomas son similares a la enfermedad natural, con períodos de incubación de 4-24 días en los vacunados y de 11-58 días en los contactos de los vacunados. Actualmente las nuevas vacunas orales (bOPV), recomendadas por el Comité para la Erradicación de la Poliomielitis, para los países con circulación de poliovirus salvajes, son bivalentes (poliovirus de tipos 1 y 3) y comenzaron a utilizarse en Afganistán en 2010.

Vacuna de polio inactivada

Las primeras vacunas inactivadas se prepararon por propagación de los 3 serotipos de poliovirus en cultivos celulares de riñón de mono, posteriormente inactivados por formol y altamente concentrados, por lo que su coste es más elevado que la VPO. La menor potencia inmunógena, respecto a la VPO, condujo a finales de los años setenta a la búsqueda de una VPI de potencia aumentada. Estas nuevas vacunas inactivadas más inmunógenas se desarrollan sobre líneas celulares VERO de riñón de mono verde africano, purificando los poliovirus inactivados por formaldehído; cada dosis contiene 40 U del tipo 1; 8 U del tipo 2, y 32 U del tipo 3. Tras la administración de 3 dosis de VPI de potencia aumentada, al cabo de 2 meses se observa una seroconversión del 95-100% y una protección muy duradera. Actualmente, todos los países que utilizan la VPI lo hacen con las vacunas de potencia aumentada y se ha abandonado el uso de las primeras vacunas inactivadas.

Ambas VPO y VPI de potencia aumentada son muy inmunógenas (estudios recientes apuntan que quizá es superior para la VPI). En España se sustituyó la VPO por la VPI en los calendarios vacunales en el año 2004, formando parte de las vacunas combinadas. Los Centros de Vacunación Internacional españoles disponen de una VPI a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros (Imovax Polio® de Sanofi Pasteur MSD). Es la vacuna de elección para los viajeros a zonas de riesgo, sin historia de uso de la VPO, inmunocomprometidos o sus contactos.

Composición de la VPI (Imovax Polio®)

Contiene una suspensión de 0,5 ml de los 3 poliovirus inactivados altamente purificada, inyectable por vía intramuscular (preferible) o subcutánea en la región medio-lateral del muslo en lactantes y niños, y en la región deltoidea en adolescentes y adultos. Como excipientes contiene formaldehído, 2 fenoxietanol y medio M-199 de Hanks (con varios aminoácidos, entre ellos fenilalanina); además, puede contener trazas de estreptomina, neomicina y polimixina, lo que puede ocasionar cuadros de hipersensibilidad en personas alérgicas a los aminoglucósidos (11).

Pauta de administración

En los adultos no inmunizados consiste en administrar 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes y preferible de 2 meses, y una dosis de refuerzo a los 6 meses o un año después; la primovacunación en niños requiere 3 dosis sucesivas con intervalos de 1-2 meses, y el refuerzo de una cuarta dosis, al año. En los adultos que se desplazan a zonas de riesgo de poliomielitis se administran dosis de refuerzo cada 10 años.

Inocuidad y efectos adversos

Generalmente es una vacuna bien tolerada, con escasos efectos secundarios.

Contraindicaciones

La vacunación con VPI se contraindica en caso de alergia a los componentes de Imovax polio® o de reacciones anafilácticas en dosis anteriores. Debe diferirse si existe enfermedad aguda con fiebre.

No está contraindicada durante el embarazo, pero es aconsejable evitar la vacunación durante el primer trimestre, con el fin de minimizar los posibles riesgos teóricos.

En personas con trastornos del sistema inmunitario (VIH, procesos neoplásicos, radioterapia, quimioterapia, etc.), VPI produce una respuesta inmunitaria variable, por lo que debe administrarse en caso de riesgo real de la enfermedad, ya que puede proporcionar cierta protección.

Cólera

Es la enfermedad causada por *Vibrio cholerae* (serogrupos O1 y O139), producida por la ingestión de alimentos o agua contaminada, tras un período de incubación variable, desde unas horas hasta 5 días. El cólera se caracteriza por diarrea acuosa de comienzo brusco, indolora y profusa, con vómitos ocasionales, deshidratación rápida, acidosis y colapso circulatorio. Se calcula que cada año se producen entre 3 millones y 5 millones de casos de cólera y entre 100.000 y 120.000 defunciones.

Afecta sólo a las personas, sin que haya insectos vectores ni reservorios animales. No obstante, se detecta un porcentaje alto de casos leves o inaparentes de gran trascendencia epidemiológica, dado que los pacientes con manifestaciones clínicas leves o asintomáticos pueden comportarse como fuente de infección. Clásicamente no se ha relacionado con la diarrea del viajero, pero estudios recientes ponen de manifiesto que *V. cholerae* se asocia con cuadros típicos de diarrea en viajeros a países menos desarrollados o con infraestructuras sanitarias deficientes.

El 80% de las personas que presentan síntomas tienen episodios leves o de gravedad moderada; el 10-20% restante experimenta diarrea acuosa con signos de deshidratación. Sin tratamiento, hasta uno de cada 2 afectados puede morir. Con el tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad debería permanecer por debajo del 1%.

De los aproximadamente 200 serogrupos conocidos actualmente de *V. cholerae*, sólo dos, el O1 y el O139, causan cólera; el resto se denomina *V. cholerae* no-O1. Hay 2 biotipos de *V. cholerae* serogrupo O1: clásico y El Tor; ambos ocasionan un cuadro clínico semejante. Estos 2 biotipos se

subdividen antigénicamente en 2 serotipos principales: Ogawa e Inaba, y raramente se encuentra un tercer serotipo, el Hikojima, con antígenos de ambos serotipos.

En 1961 se inició en Indonesia la séptima ola pandémica de cólera, que se propagó rápidamente a otros países de Asia, Europa, África y, finalmente, en 1991, a América Latina, que había estado libre de la enfermedad durante más de un siglo.

En Octubre de 1992 se presentaron simultáneamente en la India varios brotes de cólera; las cepas aisladas no mostraban aglutinación con los antiseros O1, ni se pudo tipificarlas con ninguno de los 138 antiseros diferentes de *V. cholerae* que integraban la batería habitual de laboratorio, por lo que se denominaron *V. cholerae* O139 Bengala. Esta nueva cepa es capaz de producir la exotoxina y, por tanto, el cuadro clínico de cólera. *V. cholerae* O139 ha aparecido en más de 11 países asiáticos y es una amenaza potencial de nueva pandemia, por lo que requiere una vigilancia internacional permanente (12).

Actualmente sigue aumentando el número de casos de cólera notificados a la OMS. Tan sólo en 2011 se notificaron 589.854 casos en 58 países, que incluyeron 7.816 defunciones. Se calcula que sólo una pequeña proporción de los casos –menos del 10%– se notifican a la OMS (Figura 4); en consecuencia, la verdadera carga de la enfermedad sin duda es mucho mayor.

Vacunas frente a cólera

La antigua vacuna anticolérica parenteral ha dejado de utilizarse y ya no se produce, debido a su baja eficacia protectora y a la elevada incidencia de reacciones adversas graves. En el pasado, numerosos países exigieron una certificación de esta vacuna, sin la que no era posible entrar en ellos. Desde 1973 los certificados internacionales de vacunación (modelo establecido en el RSI) incorporaron un apartado en el

que se mencionaba la no obligatoriedad de presentar certificado de vacunación alguno contra el cólera. Los modelos actuales de certificado de vacunación (anexo 6 del RSI-2005) ya no contienen esta aclaración.

Actualmente disponemos de dos vacunas orales, inmunógenas y eficaces:

- Vacuna WC/rBS O1 (Dukoral®).
- Vacuna WC O1 y O139 (Shanchol®, autorizada en India, y mORCVAX®, en Vietnam).

La vacuna de que se dispone actualmente contra el cólera en la mayor parte del mundo es WC/rBS (Whole Cell/recombinant B Subunit) Dukoral®. La vacuna es producida por SBL. Autorizada en 1991 y actualmente comercializada en más de 60 países para la vacunación de los viajeros que se desplazan a zonas endemo-epidémicas.

Composición de WC/rBS Dukoral® Crucell

- *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico inactivado por calor.
- *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo El Tor inactivado por formalina.
- *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo clásico inactivado por calor.
- *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo El Tor inactivado por formalina.
- Subunidad B de la toxina del cólera recombinante (1 mg), producida en la cepa 213 de *V. cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico.

La vacuna actúa induciendo la formación de anticuerpos tanto contra componentes bacterianos, como contra la toxina colérica recombinante (TCB). Los anticuerpos contra las bacterias impiden que éstas se fijen a la pared intestinal y así evitan la colonización por *V. cholerae* O1. Los anticuerpos

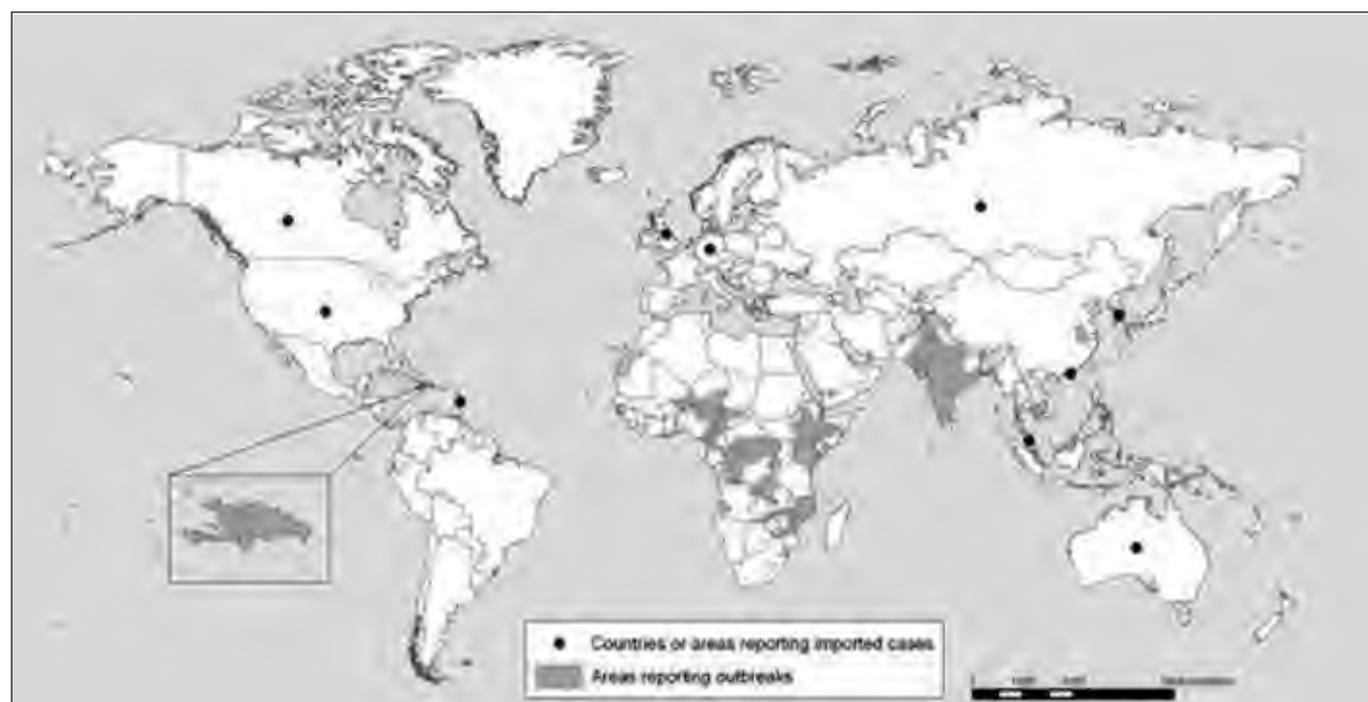


Figura 4. Países que notificaron epidemias de cólera y que importaron casos en 2011. OMS 2012.

contra la toxina impiden que ésta se una a la superficie mucosa del intestino, de forma que previenen los síntomas de diarrea causados por las toxinas. Numerosos estudios ponen de manifiesto que la vacuna contra el cólera WC/rBS, también proporciona una protección variable contra la diarrea de los viajeros causada ETEC. Esto se explica por la semejanza entre la toxina CTB (toxina B no tóxica) de *V. cholerae* y la toxina LT, toxina lábil de ETEC (*Escherichia coli* enterotoxigénica). La similitud en aspectos estructurales, funcionales y de respuesta inmunitaria entre ambas toxinas es la causa de esta reacción cruzada. En algunos países en los que se encuentra comercializada Dukoral® la indicación es tanto para la prevención del cólera como para la diarrea del viajero por ETEC.

Hay una variante de esta vacuna, de producción vietnamita, muy semejante en la composición, de células enteras de *V. cholerae* inactivados, pero carece de la subunidad B de la toxina colérica. Esto la hace más barata (puesto que son las cantidades relativamente elevadas de toxina colérica contenida en Dukoral® las que elevan el coste la producción), pero también menos efectiva.

La utilización de esta vacuna se limita a unos pocos países en Asia. Esta vacuna no está indicada para la prevención de la diarrea del viajero por la ausencia de la subunidad B.

Las vacunas anticoléricas orales y bivalentes (O1 y O139) no contienen la subunidad B de la toxina colérica y se han comercializado como mORCVAX® en Vietnam y como Shanchol® en India. Ambas son baratas y presentan la ventaja de ser bivalentes. Su utilización en campañas de inmunización en áreas endémicas de cólera es esperanzadora y pueden contribuir en gran medida a la reducción de brotes epidémicos.

En España, Dukoral® está indicada para la inmunización activa contra el cólera en adultos y niños mayores de 2 años que tienen previsto visitar áreas endémicas o epidémicas de cólera. Hay que recordar que la vacunación contra el cólera no debe reemplazar a las medidas protectoras sobre agua y alimentos, que deberán llevarse a cabo en todo momento con independencia de la vacunación.

La vacuna WC/rBS es inocua y eficaz (eficacia del 85-90% a los 6 meses en todos los grupos de edad; desciende al 62% al año en los adultos). Diversos estudios muestran que la vacuna provoca respuestas de IgA contra la toxina colérica en el intestino en el 70-100% de los individuos vacunados y se observan anticuerpos séricos vibriocidas contra los componentes bacterianos en el 33-55% de los vacunados, y anticuerpos contra la toxina en el 78-87%. Una dosis de recuerdo ocasiona una respuesta anamnésica indicativa de la presencia de memoria inmunitaria, cuya duración se ha estimado en al menos 2 años en los adultos.

La cuantificación de la eficacia de WC/rBS contra ETEC ha sido estudiada en números ensayos, observando una protección del 52-72% y del 23-45% frente a la diarrea del viajero globalmente considerada.

Diversas guías de vacunación para viajeros establecen la recomendación de vacunar frente al cólera y la diarrea:

1. Prevención del cólera mediante WC/rBS (Dukoral®): turistas, cooperantes y trabajadores o emigrantes que visiten zonas donde el cólera es endémico o epidémico. Es especialmente recomendable entre los profesionales sanitarios y viajeros, en general, que prevean pobres condiciones higiénicas durante el viaje (militares, VRF [*visiting friends and relatives*], mochileros, etc.).

2. Prevención de la diarrea producida por ETEC:

- 2.1. Viajeros con predisposición (aquellos con disminución o ausencia de la barrera ácida gástrica, con inmunodepresión y con tendencia a presentar diarreas de manera recurrente).
- 2.2. Viajeros en los que la diarrea podría evolucionar de forma grave (insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, tratamientos diuréticos, etc.).
- 2.3. Niños viajeros (la vacuna está autorizada para los mayores de 2 años).
- 2.4. Viajeros de mayor edad, en los que las diarreas podrían producir deshidrataciones más graves.
- 2.5. Viajeros que prevean dificultades en el consumo de agua y alimentos seguros, así como estancias prolongadas.

El uso de las vacunas anticoléricas en situaciones de emergencia es una recomendación actual de la OMS, pero sigue siendo una tarea difícil.

Pauta de administración de Dukoral®

Vacunación primaria

El ciclo de vacunación primaria estándar contra el cólera consiste en administrar oralmente 2 dosis en los adultos y niños mayores de 6 años. Los niños de 2-6 años deben recibir 3 dosis. Las dosis se deben administrar separadas por intervalos de al menos 7 días. Si han transcurrido más de 6 semanas entre 2 dosis, se debe reiniciar el ciclo primario de inmunización. La inmunización debe haberse realizado por completo al menos una semana antes de la exposición potencial a *V. cholerae* O1.

La vacuna es lábil al ácido. Los alimentos y las bebidas aumentarán la producción de ácido en el estómago, lo que puede disminuir el efecto de ésta; por lo tanto, debe evitarse la ingestión de alimentos y bebidas una hora antes y una hora después de la administración de la vacuna, así como de cualquier otra vacuna oral o fármaco durante este período.

La presentación comercial contiene 2 sobres con bicarbonato sódico y 2 viales con la suspensión vacunal. El bicarbonato sódico se presenta en forma de granulado efervescente, que debe disolverse en un vaso de agua fría (aproximadamente, 150 ml). La suspensión que contiene la vacuna debe mezclarse entonces con la solución de bicarbonato sódico e ingerirse en un plazo máximo de 2 horas.

Para la vacunación de los niños de 2-6 años es necesario desechar la mitad de la solución de bicarbonato sódico, y la parte que queda (aproximadamente, 75 ml) se mezcla con el contenido íntegro del vial que contiene la vacuna.

Dosis de recuerdo

Para conseguir una protección continuada contra el cólera, se recomienda administrar una única dosis de recuerdo a los de 2 años de la primovacunación en el caso de adultos y niños a partir de los 6 años, y a los 6 meses en niños de edades comprendidas entre los 2 y los 6 años. Aún no hay datos clínicos sobre la eficacia de administrar dosis de recuerdo de forma repetida. No obstante, los datos inmunológicos indican que, si han transcurrido hasta 2 años desde la última vacunación, se debería administrar una única dosis de

recuerdo. En caso de que hayan transcurrido más de 2 años desde la última vacunación, se debería repetir el ciclo primario.

En los países con la doble indicación de uso de WC/rBS para cólera y para diarrea por ETEC, la forma de administración es idéntica, pero la duración de la protección contra ambos agentes es diferente, de forma que se prolonga durante 2 años cuando se trata de cólera y sólo tres meses en el caso de ETEC.

Inocuidad y efectos adversos

La seguridad y la inmunogenicidad de Dukoral® están bien establecidas y los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones gastrointestinales de carácter leve. También se describen efectos como: diarrea, dolor abdominal, retortijones abdominales, borboteo gástrico/abdominal (gas), molestias abdominales y cefalea. Se dispone de pocos datos acerca de la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna en las personas infectadas por el VIH, por lo que se desconoce la eficacia protectora de la vacuna. La inmunización en estos pacientes podría dar lugar a incrementos transitorios de la carga viral. Es posible que WC/rBS no induzca la producción de valores protectores de anticuerpos en personas con enfermedad por el VIH avanzada.

Contraindicaciones

Se contraindica en el caso de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Se debe posponer la administración de la vacuna en las personas que presenten una enfermedad gastrointestinal o febril aguda.

Durante el proceso de fabricación, se emplea formaldehído y es posible que se encuentren trazas de éste en el producto final. Se debe evitar en individuos con hipersensibilidad conocida al formaldehído.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa (EJ) es una enfermedad inflamatoria aguda que afecta al cerebro y a la médula espinal, rara en nuestro medio y muy frecuente en los países asiáticos, que está causada por un arbovirus del género *Flavivirus* perteneciente a la familia *Flaviviridae*, conocido como virus de la encefalitis japonesa (VEJ).

Se transmite por la picadura de diferentes mosquitos del género *Culex*, principalmente *Culex tritaeniorhynchus*, que se hacen infectivos al picar a cerdos domésticos y aves silvestres (reservorios principales).

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. Los casos sintomáticos (aproximadamente el 1%) presentan una gravedad variable. Las infecciones leves se caracterizan por dolor de cabeza con fiebre o meningitis aséptica. Los casos graves (1 de cada 300 infecciones) provocan encefalitis, con aparición y progresión rápida de fiebre alta, dolor de cabeza, rigidez de nuca, desorientación, coma y parálisis espástica. Aproximadamente el 25% de los casos clínicos graves son mortales, y son comunes las secuelas neuropsiquiátricas permanentes en más de un 50% de los que sobreviven. La susceptibilidad a la enfermedad es mayor en niños menores de 10 años y en ancianos.

La infección por EJ contraída durante el primero o el segundo trimestre del embarazo puede producir infección

intrauterina y aborto; sin embargo, las infecciones que se producen en el tercer trimestre de embarazo no se han asociado con problemas en los recién nacidos.

La EJ una de las causas más frecuentes de encefalitis viral en Asia, sobretodo del sudeste asiático, subcontinente indio y algunas regiones del norte de Asia (China y Siberia). También ocurre, pero con menos frecuencia, en Japón, Taiwán, Singapur, Hong Kong, el este de Rusia y Australia (Figura 5). En todas las áreas es sobre todo una enfermedad rural, especialmente en zonas de arrozales y muy influida por las lluvias y las prácticas agrícolas. En numerosas áreas, la transmisión es estacional (sobre todo entre los meses de mayo y octubre), dependiendo de las lluvias 1. Se producen entre 30.000 y 50.000 casos clínicos cada año.

El riesgo de infección de los viajeros al sudeste asiático que visitan áreas urbanas es bajo; por el contrario, los que van a vivir en áreas rurales endémicas con actividades agrícolas, durante períodos prolongados, tienen un riesgo elevado (las estimaciones indican que el riesgo de EJ en zonas altamente endémicas durante la estación de transmisión puede alcanzar 1 por 5.000 viajeros y por mes de exposición). La recomendación de la vacunación debe tener en cuenta factores como la incidencia de EJ de la zona, la estación del año, las condiciones de alojamiento, la naturaleza de las actividades, la duración de la estancia o la edad de los viajeros. Los CDC realizan una actualización de las recomendaciones de uso de la vacuna contra la EJ en julio de 2009 y consideran indicación para la vacunación en los siguientes casos:

- Viajeros con estancias inferiores a 1 mes en áreas endémicas durante los períodos de transmisión estacional, si el viaje incluye zonas rurales o no urbanas, y se prevé un incremento del riesgo de EJ (exposición durante el atardecer y la noche en zonas rurales o agrícolas, alojamientos sin medidas de protección contra mosquitos, camping, senderismo, ciclismo, caza, pesca, etc.).
- Viajeros a áreas en las que se está produciendo una epidemia de EJ.
- Viajeros a áreas endémicas en los que la duración del viaje, los destinos específicos o las actividades a desarrollar no están programadas.

La valoración del riesgo es compleja porque la calidad de la información epidemiológica es muy variable según los países, y porque a veces se producen casos esporádicos en áreas donde no estaría indicada habitualmente (estancias en complejos turísticos de Bali, viajes organizados en China, etc.).

En todo caso, y con independencia de la vacunación, se recomienda a los viajeros que adopten precauciones personales para reducir la exposición a las picaduras de mosquito.

Vacunas frente a la encefalitis japonesa

Hasta el año 2009, se disponía de 3 tipos de vacunas que se producían a gran escala: a) la vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón; b) la vacuna inactivada derivada de cultivos celulares, y c) la vacuna viva atenuada derivada del cultivo celular SA 14-14-2. Con todas ellas se han observado, ocasionalmente, reacciones alérgicas a los componentes de la vacuna, y las vacunas derivadas de cerebro de ratón han producido, en raras ocasiones, efectos neurológicos secundarios graves, lo que ha dado lugar al desarrollo de



Figura 5. Distribución de la encefalitis japonesa. OMS 2012.

nuevas vacunas, como la que se encuentra disponible en la actualidad en España: Ixiaro®.

Desde agosto de 2009 se comercializa Ixiaro®, producida por Novartis Vaccines. Se puede adquirir en oficinas de farmacia con receta médica (habitualmente es prescrita por los médicos de los centros de vacunación de viajeros).

Composición de la vacuna (Ixiaro®)

Contiene la cepa SA14-14-2 inactivada del virus de la EJ (6 µg 3 por dosis), producida en células Vero y adsorbida en hidróxido de aluminio hidratado.

Pauta de administración

La vacuna se indica en adultos (mayores de 18 años) mediante inyección intramuscular en el deltoides. En casos especiales puede administrarse también por vía subcutánea en los pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos (13, 14).

La primovacunación consiste en 2 dosis de 0,5 ml cada una, separadas 4 semanas.

Las personas que residen en zonas endémicas deben recibir una dosis de refuerzo 12 meses tras el inicio de la pauta. Se ha observado una seroconversión del 29,4% 10 días después de la primera dosis y del 97,3% una semana después de la segunda. Por consiguiente, la primovacunación debe haberse completado al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la EJ. La duración de la protección a largo plazo está todavía en período de observación.

Seguridad

Por el momento no se recomienda su uso en niños ni adolescentes, debido a la ausencia de datos sobre su seguridad y eficacia. La indicación actual de la vacuna se limita a mayores

de 18 años. También debe evitarse su uso durante el embarazo y los períodos de lactancia.

La seguridad de la vacuna se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos controlados, en los que participaron más de 4.715 adultos sanos, de los cuales 3.558 recibieron Ixiaro®. Cabe esperar que aproximadamente el 40% de los vacunados experimenten reacciones adversas leves que generalmente ocurren en los 3 días siguientes a la vacunación. Las más frecuentes fueron dolor de cabeza y mialgias, que afectaron aproximadamente al 20 y al 13% de los individuos, respectivamente; suelen desaparecer al cabo de pocos días. No se ha observado ningún aumento del número de efectos secundarios entre la administración de la primera y la segunda dosis (15).

Encefalitis primavera-estival rusa o centroeuropea (TBE tick borne encephalitis)

La enfermedad está causada por un arbovirus de la familia *Flaviviridae*, virus de la encefalitis por garrapatas (TBEV, del inglés *tick borne encephalitis virus*), del que se conocen 3 subtipos: a) europeo; b) extremo oriente (causante de la encefalitis primavera-estival rusa), y c) siberiano.

La transmisión se produce por mordedura de garrapatas (*Ixodes*) o por consumo de leche de animales infectados, y sólo excepcionalmente existe transmisión directa entre personas (por transfusiones).

Dos tercios de las infecciones son asintomáticas. El período de incubación medio es de 8 días (rango 4-28) si la transmisión se produce por garrapatas y de 3-4 días si se produce por consumo de leche. El cuadro clínico cursa, en la primera fase, con sintomatología inespecífica de tipo gripal (mialgias, fatiga, cefaleas, etc.) de la que se recuperan completamente dos tercios, y en la segunda fase puede presentar fiebre (10% de los casos) y meningitis séptica, encefalitis o mielitis que dan lugar a parálisis, secuelas o muerte. Se observa una

relación directa entre la edad y la gravedad de la enfermedad (sobre todo mayores de 50 años). El subtipo de extremo oriente causa formas de enfermedad más graves (20-40% de casos mortales) y presenta mayor probabilidad de ocasionar secuelas que el subtipo europeo (< 2% de mortalidad) y el siberiano (2-3% de casos fatales).

La enfermedad ocasiona anualmente un número estimado de 10.000 casos en Rusia y de 3.000 casos en países europeos (Austria, norte de Suiza, sur de Alemania, Finlandia, Suecia, Noruega, Estonia, Letonia, Lituania, Polonia, República Checa, Eslovaquia, Eslovenia, Hungría). El subtipo de extremo oriente se extiende desde el noreste de Europa hasta China y Japón y el subtipo siberiano desde el norte de Europa hasta Siberia (Figura 6). Los casos se producen con más frecuencia entre abril y noviembre; se estima que el riesgo de adquisición de la enfermedad por los viajeros no vacunados que visitan áreas endémicas en períodos de transmisión es de 1 caso por 10.000 personas y mes de exposición, si bien la eficacia de los sistemas de vigilancia y diagnóstico es muy variable según los países. Las áreas boscosas por debajo de 1.400 metros de altitud y las actividades como: la caza, la pesca, el senderismo, las acampadas, la recolección (de setas, de fresas, de flores, etc.) son factores predictores del riesgo de infección. Igualmente los trabajadores forestales o los militares en estas áreas.

Vacunas frente a la TBE

A mediados del siglo xx se desarrollaron en la Unión Soviética vacunas eficaces contra la TBE, cultivadas en cerebro de ratón, pero con reatogenicidad derivada de la presencia de mielina murina en la vacuna, causante de numerosos efectos adversos.

Actualmente se dispone en Europa de 2 vacunas inactivadas, seguras y efectivas, una para formulación pediátrica (FSME-INMUN 0,25 ml Junior de laboratorio Baxter) y otra para adultos (Ticovac 0,5 ml de laboratorio Baxter). En España se suministran, a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros a los Centros de Vacunación Internacional autorizados por la Dirección general de Salud Pública.

Composición

Cada dosis de 0,5 ml de Ticovac adultos contiene 2,4 µg de TBEV inactivados de la cepa Neudörfl cultivados en células de embrión de pollo. Las dosis de 0,25 ml de FSME Junior contienen 1,2 µg del mismo virus. Ambas contienen hidróxido de aluminio, albúmina humana, y trazas de formaldehído, neomicina, gentamicina y sulfato de protamina.

Ticovac adultos se indica en personas de 16 años o mayores por vía intramuscular en la región deltoidea y FSME Junior, entre 1 y 16 años.



Figura 6. Distribución de la encefalitis por garrapatas TBE.

Pauta de administración

La pauta de las 2 vacunas requiere tres dosis: una primera dosis, la segunda entre 1 y 3 meses tras la primera y la tercera de 5-12 meses después de la segunda dosis. En los viajeros a zonas de riesgo sin tiempo suficiente para la pauta anterior, es posible utilizar pautas aceleradas: 0, 7, 21 días más una cuarta dosis a los 12-18 meses. Las dosis de refuerzo se deben llevar a cabo cada 3-5 años en función de la situación epidemiológica y de la edad de vacunación, de forma que en los mayores de 60 años se recomienda la revacunación cada 3 años. La inmunogenicidad es muy elevada, especialmente en niños (4).

Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos secundarios tras la administración de estas vacunas son poco frecuentes (0,4%) y más a menudo de tipo local que sistémicos. Entre los niños pequeños la frecuencia de reacciones adversas como fiebre, cansancio y cefaleas pueden llegar al 20%.

Las contraindicaciones son comunes a las vacunas inactivadas en general: reacciones anafilácticas a dosis previas, hipersensibilidad a los componentes de vacuna, enfermedad febril aguda, etc. No está bien establecida la seguridad durante el embarazo y la lactancia, por lo que en estas situaciones se deberá valorar el nivel de riesgo y la posibilidad de adoptar otras medidas preventivas.

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica de gravedad variable causada por una enterobacteria patógena: *Salmonella enterica* subespecie *enterica* serotipo *typhi*, abreviada, *S. typhi*.

El reservorio lo constituyen los seres humanos y, habitualmente, la transmisión se produce por vía fecal-oral, por la ingestión de alimentos o agua contaminados con heces u orina de pacientes o portadores asintomáticos de la bacteria (16).

Los síntomas de la enfermedad son múltiples: fatiga, malestar general, cefalea intensa, fiebre, dolor abdominal, anorexia, bradicardia relativa, esplenomegalia y estreñimiento en niños mayores y adultos, mientras que la diarrea es más frecuente en niños pequeños. En los casos graves, la fiebre tifoidea puede provocar disfunción cerebral, delirio, shock, perforaciones intestinales o hemorragias. Estos síntomas son poco específicos y pueden confundirse con paludismo, dengue, gripe y otras enfermedades febriles. Las personas inmunodeprimidas o con aclorhidria son más sensibles a dosis infectivas más bajas de *S. typhi* y tienen un riesgo mayor de enfermedad grave.

Normalmente, sufrir la enfermedad confiere una inmunidad de por vida y las reinfecciones son raras, al menos en los casos en que la primoinfección no es interrumpida por un tratamiento antibiótico temprano.

La mejora de las condiciones de vida y la aparición de los antibióticos en la década de 1940 supuso una disminución considerable de la morbilidad y la mortalidad debida a la fiebre tifoidea en los países industrializados. En cambio, en los países en desarrollo de Asia, África y América Latina, la enfermedad constituye un importante problema de salud pública (Figura 7).

Se estima que la morbilidad mundial de esta enfermedad es de 21 millones de casos al año, con una mortalidad de 200 mil a 600 mil casos (1-4%), principalmente en niños y en Asia (90% de los fallecimientos).

La aparición en las décadas de 1970 y 1980 de cepas de *S. typhi* multirresistente (resistentes a los 3 antibióticos de primera línea: cloranfenicol, ampicilina y cotrimoxazol) en el sur y sudeste de Asia, Oriente Medio y el nordeste de África, ha supuesto un problema que sigue incrementándose. La infección por estas cepas se asocia a una enfermedad más grave y a unas tasas de complicaciones y de mortalidad más elevadas, sobre todo en niños menores de 2 años. Por otro lado, comparadas con la enfermedad causada por cepas sensibles, la tasa de portadores asintomáticos tras el tratamiento es 10 veces más elevada en las infecciones por *S. typhi* multirresistente. La existencia de estas cepas ha conducido a la generalización del uso de fluoroquinolonas en los países donde la multirresistencia es un problema. Durante la década de 1990 se declararon en Tayikistán y Vietnam epidemias de fiebre tifoidea producidas por cepas bacterianas con sensibilidad reducida a las fluoroquinolonas y en el año 2005 se detectaron en Pakistán, y más recientemente en India, cepas de *S. typhi* que presentaban una resistencia total a ciprofloxacino. Las recientes epidemias de fiebre tifoidea multirresistente ocurridas en numerosos países de África indican que estas cepas están muy extendidas. Por estas razones, el uso de la vacuna antitifoidea se recomienda en las zonas de riesgo alto y a los viajeros que se desplazan a ellas.

Todos los viajeros a zonas endémicas tienen riesgo potencial de adquirir la enfermedad, y es especialmente elevado en el Subcontinente Indio. Además de vacunarse, los viajeros deben adoptar las medidas para evitar el consumo de alimentos y agua potencialmente contaminados, ya que las vacunas no confieren un 100% de protección.

Vacunas frente a la fiebre tifoidea

En la actualidad se encuentran comercializadas 2 tipos de vacunas contra la fiebre tifoidea: a) una inyectable de polisacáridos Vi (inactivada), y b) otra oral Ty21a (viva atenuada). Ambas han reemplazado a la vacuna de microorganismos enteros inactivados por calor, fenol o acetona más reactogénica y aún disponible en muchos países en desarrollo.

Vacuna de polisacáridos Vi (Typhim Vi® Pasteur/Typhperix® GSK)

Esta vacuna se autorizó por primera vez en Estados Unidos en 1994. Formada por polisacáridos capsulares Vi de la cepa Ty2 de *S. typhi* (25 mg por dosis); al igual que otras vacunas constituidas por polisacáridos, produce una respuesta de IgG independiente de los linfocitos T, que no es reforzada por dosis suplementarias. Se administra por vía subcutánea o intramuscular. Es estable durante 6 meses a 37°C y durante 2 años a 22°C, aunque la temperatura de conservación recomendada se encuentra entre 2 y 8°C. Está indicada en niños mayores de 2 años (en niños más pequeños la respuesta inmunitaria es insuficiente), y en adultos. Una sola dosis proporciona una protección durante aproximadamente 3-7 años; sin embargo, para mantener una protección elevada es recomendable recibir dosis de refuerzo cada 3 años. La vacuna de polisacáridos Vi se puede co-administrarse con otras



Figura 7. Distribución de fiebre tifoidea.

vacunas recomendables en los viajeros internacionales, como FA, rabia, meningitis, hepatitis A y B, etc., y con las vacunas de los programas sistemáticos de los niños.

La vacuna inyectable produce una respuesta de IgG sérica en el 85-95% de los adultos y niños mayores de 2 años 15 días después de la administración. Se recomienda una concentración sérica de anticuerpos anti-Vi de al menos 1,0 µg/ml como indicador serológico de protección contra la fiebre tifoidea. La eficacia estimada es de un 70-80%, y su duración es de 2-3 años, aunque en diversos estudios realizados en África del sur, Nepal y China, se han encontrado concentraciones protectoras de anticuerpos hasta 10 años después de la vacunación.

Las reacciones adversas, tanto sistémicas leves (mialgias, cefalea o febrículas) como locales (dolor, eritema e induración en el lugar de la inyección) son poco frecuentes. Se puede administrar en personas con alteraciones del sistema inmunológico, si bien la respuesta en estos viajeros podría ser inferior a la que se produciría en personas sanas. En pacientes con infección por el VIH, la inducción de anticuerpos protectores es directamente proporcional al número de linfocitos CD4. Sólo está contraindicada en personas con hipersensibilidad a alguno de sus componentes o al medio de crecimiento de las bacterias.

Vacuna Ty21a (Vivotif® Crucell)

Esta vacuna fue autorizada en Europa en 1983 y en Estados Unidos en 1989. Está constituida por bacilos de la cepa Ty21a de *S. typhi* vivos y atenuados. Se administra por vía oral. La vacuna se encuentra disponible en 2 formas: a) cápsulas entéricas (recubiertas de una solución orgánica que

le proporciona resistencia contra el medio ácido del estómago), y b) suspensión líquida. Las primeras se utilizan en viajeros que van a países en desarrollo, mientras que la suspensión líquida se emplea en los programas de salud pública en los países en desarrollo, ya que puede administrarse desde los 2 años.

En España sólo se encuentra comercializada la presentación de 3 cápsulas (Vivotif®). Esta formulación se recomienda a partir de los 6 años. La pauta de administración consiste en tomar 3 cápsulas, una cada 48 horas o en días alternos (en Estados Unidos y Canadá la vacuna contiene 4 cápsulas, para 4 dosis). En Europa y Australia se recomienda tomar la vacuna cada 3 años en las personas que vivan en áreas endémicas en condiciones de exposiciones repetidas o continuas a *Salmonella*, y cada año en personas que vivan en países no endémicos y viajen a otros que sí lo son. En Estados Unidos la revacunación se recomienda cada 5 años, y en Canadá cada 7 años. Puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas. La vacuna induce protección aproximadamente a los 7 días de la administración de la última dosis, y se mantiene en un 67% de los vacunados después de los 3 años y en un 62% a los 7 años en los residentes en zonas endémicas.

La vacuna Ty21a es bien tolerada y los efectos secundarios, poco frecuente; estos consisten en molestias gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas y vómitos. Menos del 5% de los vacunados desarrollan febrícula de corta duración. En diversos estudios realizados en Chile e Indonesia, se ha puesto de manifiesto que la frecuencia de diarreas, vómitos, fiebre y erupciones cutáneas no es sensiblemente diferente entre los grupos vacunados y los grupos control.

La administración de fármacos antimicrobianos o antipalúdicos, como proguanil o mefloquina, debe evitarse durante los 3 días anteriores y los 3 siguientes a la vacunación. La administración de la vacuna deberá posponerse en niños con diarrea.

No está indicada en casos de inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluidos los casos con tratamientos inmunodepresores, con antimicóticos o con infección intestinal aguda. Puede administrarse sin peligro en pacientes VIH positivo asintomáticos, si el recuento de linfocitos CD4 es $> 200 \text{ mm}^3$.

La vacuna Ty21a protege en un 56% de los casos contra la infección por *Salmonella enterica* subespecie *enterica* serotipo *Paratyphi B*.

Tal como propone la OMS, se debe recomendar la vacuna contra la fiebre tifoidea a los viajeros que se dirigen a países donde el riesgo de la enfermedad es alto, como el norte y el oeste de África, sur de Asia, sobre todo India y Pakistán, y Perú. Esta recomendación es especialmente importante si la estancia es superior a un mes, si se prevé que los viajeros estarán expuestos a malas condiciones higiénicas, o en los viajeros que visitan el subcontinente indio y destinos donde pueden haber *S. typhi* resistente a los antibióticos. Todos los viajeros que se desplacen a zonas endémicas están expuestos a un riesgo potencial de fiebre tifoidea, aunque es más bajo en los centros turísticos y grandes ciudades, donde las normas de alojamiento, saneamiento e higiene alimentaria suelen ser adecuadas.

Dada la morbilidad elevada de la fiebre tifoidea, la creciente resistencia antimicrobiana de *S. typhi* y la inocuidad, eficacia, disponibilidad y bajo coste de las 2 vacunas homologadas (Vi y Ty21a), los países endémicos deberían considerar el uso de estas vacunas en sus programas vacunales. La elección de la estrategia de vacunación dependerá de factores locales, como la incidencia por edades, los subgrupos más expuestos, la tasa de escolarización y las regiones más afectadas (conocimiento de la situación epidemiológica local).

Hepatitis A y B

Dado que se estudian separadamente en capítulos anteriores, sólo señalaremos que estas vacunas deben considerarse para todos los viajeros a zonas con riesgo de infección y se deben recomendar a todas las personas con riesgo alto de contraer la enfermedad, independientemente de su destino (1, 2).

Hepatitis A

Las personas de países desarrollados nacidas antes de 1945 son probablemente inmunes por haberse infectado durante la infancia. Aunque la hepatitis A suele ocasionar un cuadro clínico banal en niños, ocasiona la muerte en el 2% de las personas de más de 40 años que la presentan y del 4% en los mayores de 60 años. Estos datos, junto con la elevada circulación del virus de la hepatitis A en gran parte de los países en desarrollo (Figura 8), hacen de la vacuna frente a la hepatitis A se considere una vacuna prácticamente sistemática para los viajeros, siendo especialmente recomendable en niños y adultos jóvenes.

Las vacunas actuales son todas ellas de virus inactivados y son seguras y altamente eficaces. Pueden administrarse a partir de los 12 meses de edad. Los anticuerpos protectores son detectables 2 semanas después de la administración de la primera dosis, y la segunda dosis se administra al menos 6 meses después (de 6 a 24 meses) para conferir protección a largo plazo. Actualmente se está debatiendo la pertinencia o no de la segunda dosis. No se recomiendan dosis de recuerdo, ya que se estima una protección durante 25 años o más. Se contraindica en caso de hipersensibilidad a dosis anteriores y las reacciones adversas son muy escasas, leves y de corta duración (17).



Figura 8. Distribución de la hepatitis A. OMS 2012.

Hepatitis B

El riesgo para los viajeros dependerá de la prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en los países de destino (Figura 9), del tipo de viaje, de la duración, de las conductas de riesgo y de la posibilidad de contacto con los sistemas asistenciales. Entre los riesgos más frecuentes se encuentran la asistencia médica, dental, acupuntura, tatuajes, recibir transfusiones, contactos sexuales de riesgo, etc. (18).

Las vacunas contra la hepatitis B deben considerarse en todos los viajeros no inmunes que se desplacen a zonas con riesgo de infección moderado o alto. Son seguras y eficaces. La serie completa consta de 3 dosis, que normalmente se administra en los calendarios vacunales con la pauta de 0, 1 y 6-12 meses, la cual proporciona una protección durante al menos 15 años y probablemente permanente. En los viajeros son muy útiles las pautas aceleradas:

- Rápida: tres dosis a los 0, 1 y 2 meses, con dosis de recuerdo a los 6-12 meses.
- Muy rápida: tres dosis a los 0, 7 y 21 días, con una dosis adicional a los 12 meses.

Están disponibles en el mercado vacunas combinadas de hepatitis A + B para niños (Twinrix pediátrico®) y adultos (Twinrix adultos®), con pautas semejantes a la hepatitis B. Estas presentaciones resultan muy útiles en los viajeros que requieren ambas vacunas.

Rabia

La rabia es una enfermedad zoonótica producida por un rabdovirus del género *Lyssavirus*, que afecta a numerosos animales domésticos y mamíferos salvajes, incluidos los murciélagos. Se han identificado más de 80 serotipos en

función de los antígenos de superficie; sin embargo, sólo 7 son capaces de afectar al hombre.

La infección en las personas se produce por mordedura de animales infectados, ya que el virus se encuentra presente en la saliva, y con menos frecuencia por arañazos o lameduras sobre piel o mucosas rasgadas. Ocasiona una encefalomiелitis viral aguda con mortalidad elevada, que comienza con malestar, sensación de angustia, cefaleas, fiebre y cambios sensitivos alrededor de la mordedura. Son frecuentes: alucinaciones, espasmos fóbicos, excitabilidad, delirios y convulsiones; la muerte suele ser consecuencia de la parálisis de los músculos respiratorios.

La rabia está presente en todos los continentes, excepto en la Antártida, pero más del 95% de las muertes humanas se registran en Asia y África. Una vez que aparecen los síntomas, la enfermedad es casi siempre mortal. Existe rabia en más de 150 países y territorios. Cada año mueren por esta enfermedad más de 55.000 personas. Se estima que el 40% de las personas mordidas por animales presuntamente rabiosos son menores de 15 años. Anualmente más de 15 millones de personas en todo el mundo reciben tratamiento profiláctico pos-exposición con la vacuna, para prevenir la enfermedad, de este modo se previenen cientos de miles de muertes anuales por rabia.

El riesgo de rabia para los viajeros a zonas endémicas deriva del contacto con los animales mamíferos. La distribución de la rabia (Figura 10) afecta especialmente a países como Bangladesh, Bolivia, Camboya, China, Ecuador, Colombia, El Salvador, Guatemala, Etiopía, México, India, Nepal, Sri Lanka, Filipinas, Indonesia, Vietnam, Laos, Tailandia, etc. Tan sólo en la India se producen anualmente 30.000 muertes por rabia, transmitida por mordedura de perros en la mayor parte de los casos, que afectan sobre todo a varones menores de 15 años. La información sobre la rabia en África es escasa. En los últimos años, la rabia de los murciélagos ha reaparecido como problema



Figura 9. Distribución de la hepatitis B. OMS 2012.



Figura 10. Distribución mundial de la rabia. OMS 2012.

de salud pública en las Américas y en Europa. En 2003, en Sudamérica murieron por primera vez más personas de rabia por mordedura de animales salvajes (sobre todo murciélagos) que de perros.

La medida más coste-efectiva para evitar la enfermedad en las personas es la vacunación de los animales; gran parte de los países con elevada incidencia están desarrollando esfuerzos en este sentido, porque la vacunación de las personas postexposición (tras sospecha o conocimiento de exposición al virus de la rabia) supone un coste elevado. Para los viajeros en los que es previsible una elevada exposición (larga exposición rural, viajes en bicicleta o ciclomotor, trabajadores en granjas, cazadores, mochileros, etc.), en países con riesgo de transmisión de rabia elevado, es recomendable la vacunación preexposición (antes del posible riesgo de exposición al virus de la rabia).

Vacunas frente a la rabia

Las vacunas de primera generación disponibles para uso humano se elaboran a partir de tejido nervioso de animales y se inactivan con fenol, radiaciones ultravioletas o betapropiolactona; requieren numerosas inyecciones por vía subcutánea y suelen presentar reacciones adversas graves en 0,1-5 casos cada 1.000 vacunados, debidas a la presencia de antígenos neuronales. La OMS ha recomendado el cese de su producción.

Las vacunas humanas de segunda generación se preparan con virus obtenidos de cultivos celulares: diploides humanas (HDCV), células Vero; todas ellas están altamente purificadas y libres de proteínas heterólogas. Inducen una buena respuesta inmune y son bien toleradas, lo que las hace muy eficaces. Son las vacunas recomendadas actualmente por la OMS.

Se encuentran disponibles en España dos vacunas para prevenir la rabia humana: Rabipur® (Novartis Vaccine) y Vacuna antirrábica Merieux®.

Vacuna de rabia Rabipur® Novartis Vaccine

Composición: virus de rabia inactivados de la cepa Flury LEP $\geq 2,5$ U producidos en células embrionarias de pollo purificadas. Contiene como excipientes: TRIS-(hidroximetil)-aminometano, cloruro sódico, edetato disódico (Titriplex III), L-glutamato potásico, poligelina y sacarosa.

Vacuna Antirrábica Merieux® Sanofi Pasteur

Principio activo: Virus de la rabia, cepa Wistar Rabies PM/WI38-1503-3M) cultivados en células diploides humanas (MRC-5) e inactivados mediante β -propiolactona. Contiene una dosis de inmunización con efecto protector mínimo de 2,5 Unidades Internacionales antes y después del calentamiento durante un mes a $+37^{\circ}\text{C}$.

También contiene trazas de neomicina y albúmina humana.

Pauta de administración de ambas vacunas

La posología recomendada para todos los grupos de edad es de 1 ml por vía intramuscular en el músculo deltoides y en niños, en la región antero-lateral del muslo; no debe inyectarse en el músculo glúteo ni por vía intravascular (si la vacuna se administra inadvertidamente en un vaso sanguíneo, hay riesgo de reacciones adversas graves, incluido el shock). En la medida de lo posible, y en función de la disponibilidad de la vacuna, se recomienda la utilización de una vacuna del mismo tipo de cultivo celular durante todo el ciclo de inmunización para preexposición o postexposición. No obstante, en el tratamiento de postexposición, se considera de capital importancia la adherencia a las pautas recomendadas, aun cuando deba usarse una vacuna de otro tipo de cultivo celular.

Las vacunas inducen una buena respuesta de anticuerpos en el 99% de los vacunados tanto en la profilaxis preexposición como en postexposición.

Vacunación preexposición

Immunización primaria

En personas no vacunadas previamente, el ciclo inicial de profilaxis preexposición consiste en 3 dosis vía intramuscular (de 1 ml cada una) los días 0, 7 y 28 (preferible) o 21 si no se dispone de más tiempo. La vía intradérmica con 3 dosis de 0,1 ml en la misma secuencia de días es una alternativa aceptable, pero la técnica es más delicada y requiere mayor formación en los profesionales que administran la vacuna.

Dosis de recuerdo

La experiencia demuestra que, generalmente, se necesitan dosis de refuerzo cada 2-5 años. Sin embargo, puede ser necesario evaluar las distintas situaciones:

- Se recomienda habitualmente la determinación de anticuerpos neutralizantes a intervalos de 6 meses, si el riesgo de exposición es alto (p. ej., personal de laboratorio que trabaja con el virus de la rabia).
- En personas consideradas en riesgo continuo de exposición a la rabia (p. ej., veterinarios y sus ayudantes, trabajadores en contacto con animales salvajes, cazadores), en general deberán someterse a un análisis serológico al menos cada 2 años; este intervalo se reducirá si se considera adecuado en función del grado de riesgo percibido.
- En los casos citados previamente, se debe administrar una dosis de recuerdo si el título de anticuerpos es inferior a 0,5 U/ml.
- Alternativamente, en función del riesgo percibido, se pueden administrar dosis de recuerdo a los intervalos recomendados oficialmente sin la evaluación serológica previa. Rabipur® y Vacuna Antirrábica Merieux® se pueden utilizar como vacuna de recuerdo tras la inmunización previa con vacunas antirrábicas cultivadas en células diploides humanas.

Contraindicaciones en preexposición

Esta vacunas no debe administrarse a personas con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a cualquiera de los componentes de la vacunas. Las vacunas pueden contener poligelina, trazas de neomicina, clortetraciclina, anfotericina B, albúmina humana y proteínas de pollo. Será preferible una vacuna u otra en base a su composición y la sensibilidad de los vacunados.

Se debe retrasar la vacunación en los individuos que tengan una enfermedad febril aguda. Las infecciones menores no representan una contraindicación para la vacunación.

Vacunación postexposición

La inmunización postexposición debe comenzar lo antes posible después de la exposición y debe acompañarse de las medidas terapéuticas locales en el punto de inoculación para reducir el riesgo de infección. La utilización rápida, combinada con inmunoglobulinas antirrábicas, permite evitar la enfermedad en prácticamente el 100% de los ocasiones, incluso tras una exposición de alto riesgo.

Consiste en la administración de 4 o 5 dosis de vacuna:

- Cinco dosis por vía intramuscular: los días 0, 3, 7, 14 y 28, en deltoides (en menores de 2 años, en el muslo).

- Cuatro dosis por vía intramuscular: dos dosis el día 0 (una en deltoides y otra en el muslo, o en ambos deltoides), seguidos de una dosis el día 7 y otra el día 21.

La ficha técnica de Rabipur® y la de Vacuna Antirrábica Merieux® en España no consideran la pauta de administración intradérmica. La cloroquina y otros antipalúdicos pueden reducir la respuesta inmune si la vacuna se administra por vía intradérmica.

Las personas expuestas al virus de la rabia que hayan recibido una vacunación preexposición completa deberán recibir 2 dosis en los días 0 y 3, sin necesidad de administrar inmunoglobulina antirrábica.

Se deben respetar las recomendaciones oficiales relativas a las medidas concomitantes adecuadas que deben adoptarse para prevenir la aparición de una infección.

Immunoglobulinas antirrábicas

Deben administrarse siempre en los casos de exposición tras mordeduras o arañazos transdérmicos o de las mucosas y en lesiones menores en el caso de inmunodeprimidos. Son preferibles las de origen humano (IGRH) en dosis de 20 UI por kg de peso, si bien son caras y difíciles de obtener fuera de países industrializados.

Se administrará en el interior y alrededor de la herida, tan profundamente como sea posible, la mayor cantidad anatómicamente posible del total de la dosis recomendada de inmunoglobulina antirrábica humana. El resto de la inmunoglobulina se debe inyectar por vía intramuscular en un lugar separado del punto de vacunación, preferentemente en el glúteo. No deben administrarse después de 7 días del comienzo de la vacunación postexposición, con el fin de evitar posibles interferencias y reducción de la respuesta vacunal.

Contraindicaciones de la vacunación postexposición

La gravedad de la enfermedad y la necesidad de tratamiento inmediato prevalece sobre toda contraindicación siempre que se sospeche infección por el virus de la rabia. No obstante, los individuos con riesgo de una reacción de hipersensibilidad grave deben recibir una vacuna antirrábica alternativa si se dispone de un producto adecuado. Los antecedentes de alergia al huevo o una prueba cutánea positiva a ovoalbúmina no indican necesariamente que el paciente sea alérgico a Rabipur®. No obstante, las personas con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a los huevos o a sus derivados no deben recibir esta vacuna como profilaxis preexposición. Estas personas no deben recibir la vacuna para el tratamiento postexposición a menos que no se disponga de una vacuna adecuada alternativa, en cuyo caso, todas las inyecciones deben administrarse con estrecha vigilancia en dependencias dotadas para el tratamiento de emergencia.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Rosa M. López Gigosos
 Centro de Vacunación Internacional de Málaga.
 Estación Marítima del Puerto de Málaga.
 29001 Málaga (España).
 Correo electrónico: roslopig@uma.es

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. WHO. *International Travel and Health. Situation as on 1 January 2012*. Geneva: WHO; 2012.
2. **Brunette GW, Kozarsky PE, Maqill AJ, Shlim DR.** *CDC Health Information for International Travel 2010*. Atlanta: Mosby Elsevier; 2009.
3. **Salleras L.** *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
4. Comité asesor de vacunas de la AEP. *Manual de vacunas en pediatría*. 4.ª ed. Madrid: Sociedad Española de Pediatría; 2008.
5. **Navarro-Alonso J.** *Vacunas antimeningocócicas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(Supl 4):20-8.
6. WHO. *The pediatric bacterial meningitis surveillance Network in WHO's African Region 2001-2008*. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:179-85.
7. **Pace D, Pollard AJ, Messonier NE.** *Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines*. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B30-B41.
8. WHO. *Progress towards eradicating poliomyelitis: Afghanistan and Pakistan, January 2011-August 2012*. *Wkly Epidemiol Rec*. October 2012, vol. 87, 40 (pp. 381-88).
9. WHO. *Performance of acute flaccid paralysis surveillance, 2008*. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:136-40.
10. WHO. *Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj) Global Advisory Committee on Vaccine Safety*. June 2012, 27 July 2012, vol. 87, 30 (p 277-288).
11. Sanofi Pasteur. *Inactivated Poliomyelitis Vaccine (Vero cell Origin)*. Product monograph IMOVAX Polio. 2007;17.
12. WHO. *Cholera 2011. WHO cholera information sources on the web*. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012, vol. 87, 31/32 (pp. 289-304).
13. **Duggan ST, Plosker GL.** *Japanese encephalitis vaccine (inactivated, adsorbed) [IXIAROR]*. *Drugs*. 2009;69:115-22.
14. **Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, Rendi-Wagner P, Jilma B, Firbas C,** et al. *Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial*. *Lancet*. 2007;370:1847-53.
15. **Schuller E, Jilma B, Voicu V, Golor G, Kollaritsch H, Kaltenböck A,** et al. *Long-term immunogenicity of the new Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IC51. Six and 12 month results of a multicenter follow-up phase 3 study*. *Vaccine*. 2008;26:4382-6.
16. WHO. *Typhoid vaccines: WHO position papers*. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:49-60.
17. WHO, WHO position paper on hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;13, 87, 28/29 (p 261-276)
18. WHO. WHO position paper on hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:405-420.



Capítulo 24

CONTROL DE BROTES EPIDÉMICOS MEDIANTE LA VACUNACION

A. Domínguez^{1,2}, V. Pastor^{3,4}, C. Sanz^{3,4}

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III.

³Servicio de Medicina Preventiva. Hospital La Princesa. Madrid.

⁴Universidad Autónoma de Madrid.

INTRODUCCIÓN

Puesto que no todas las personas susceptibles reciben la vacuna antes de que se produzca un brote de una enfermedad inmunoprevenible, la vacunación puede contemplarse también como una actividad de control en situación de brote epidémico (1). Los términos “epidemia” y “brote epidémico” a menudo se utilizan de forma intercambiable, pero pueden establecerse ciertas diferencias entre ellos.

La definición de brote epidémico es siempre un término relativo (debe conocerse la situación basal para poder detectar un brote), siendo una definición de brote muy aceptada la que se contempla en el Diccionario de Epidemiología: “una epidemia que se limita a un aumento localizado de la incidencia de la enfermedad”, mientras que la “epidemia” se define como “la ocurrencia en una comunidad o región de casos de una enfermedad claramente en exceso respecto a los valores esperados” (2).

El número de casos que indica la existencia de una epidemia varía según el agente infeccioso, el tamaño y características de la población expuesta y la experiencia previa de la población frente al agente en cuestión. Un único caso de una enfermedad que ha estado ausente de una población durante un largo período de tiempo o un caso de una enfermedad que no estaba presente en un área geográfica determinada requiere una investigación inmediata y dos casos de la misma enfermedad relacionados en el tiempo y en el espacio constituyen una evidencia suficiente de que existe transmisión en un territorio como para que se considere una epidemia (3).

De las distintas vacunas disponibles para utilización en el adulto, existe evidencia de que son útiles para frenar la progresión de brotes epidémicos la vacuna antihepatitis A, la vacuna antimeningocócica y la vacuna frente al sarampión.

Indicaciones para la vacunación en brotes de hepatitis A

La disponibilidad de una vacuna que ha demostrado una elevada eficacia (4, 5) y efectividad (6-9) y el relativamente largo periodo de incubación de la enfermedad (de 15 a 50 días tras la exposición) hizo pensar que pudiera utilizarse la vacuna para evitar la enfermedad en personas no inmunizadas. Los datos disponibles obtenidos en estudios de inmunogenicidad (10), estudios realizados en animales (11, 12), así como también estudios de intervención realizados en personas expuestas al virus (13) indicaban ya que la vacuna antihepatitis A cuando se administraba en los días siguientes a haberse producido la

exposición al virus podía evitar la enfermedad. Los resultados de estos estudios que, aunque no eran ensayos clínicos randomizados, se consideraron indicativos de que la efectividad de la vacuna en esta situación no era inferior a la de las inmunoglobulinas inespecíficas llevaron a que diversas administraciones recomendaran la vacunación como opción de profilaxis postexposición en personas no vacunadas (14, 15). En Estados Unidos, seguían recomendando la profilaxis postexposición con inmunoglobulinas (16, 17). Sin embargo, sí que recomendaban la vacunación para el control de brotes epidémicos comunitarios (16). Diversas experiencias demostraban que en comunidades en las que el virus circulaba ampliamente, con la vacunación masiva de niños y adolescentes se disminuía sensiblemente la incidencia de la enfermedad (5, 18-23). Por ello, los CDC ya en 1999 recomendaron la vacunación de la población como medida de control de los brotes epidémicos (16). Víctor et al (24) publicaron en 2007 los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en el que se estudiaron a un total de 4.525 contactos de casos de hepatitis A confirmados por laboratorio, a los que se les asignó aleatoriamente la vacuna o la inmunoglobulina inespecífica antes de que transcurrieran 15 días. La incidencia de hepatitis A tanto en los que recibieron la vacuna como en los que recibieron inmunoglobulina fue siempre inferior al 5%. Aunque las tasas de incidencia fueron ligeramente superiores en los que habían recibido la vacuna, el riesgo de hepatitis A no fue nunca más de 1,5% en los que recibieron la vacuna que en los que recibieron la inmunoglobulina. No se comparó la vacuna frente a un placebo porque no se consideró ético, dado que estaba demostrada la eficacia preventiva de la inmunoglobulina. Asumiendo una eficacia de la inmunoglobulina del 90% para prevenir la hepatitis A en situación de postexposición, la eficacia de la vacuna en la misma situación resultó ser del 86% (IC95%: 73%-93%). Los autores de este importante estudio concluyeron que aunque la eficacia de la vacuna era ligeramente inferior a la de la inmunoglobulina, la vacuna debía recomendarse como una opción válida para la profilaxis postexposición.

Las bases que sustentan la recomendación son las siguientes:

- 1) La protección que confiere la vacuna es permanente frente a una protección muy limitada en el tiempo de la inmunoglobulina.
 - 2) El volumen de inmunoglobulina que debe administrarse es muy grande y por ello su administración es dolorosa.
 - 3) La producción de inmunoglobulinas es muy limitada.
- Posteriormente, tras considerar estos razonamientos, así como también el hecho de que la vacuna era de más fácil

administración y que su coste era similar al de las inmunoglobulinas, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los Estados Unidos, concluyó que la vacuna podía utilizarse para profilaxis postexposición en las siguientes circunstancias:

– Niños de 12 meses o más y adultos menores de 40 años sanos que se han expuesto al virus de la hepatitis A. Administrar lo antes posible tras la exposición. En estas personas, si bien se ha demostrado que una dosis es suficiente para prevenir la enfermedad (25) es recomendable administrar una segunda dosis entre 6 y 12 meses más tarde (26). La efectividad de la vacuna si se administra después de 14 días no se ha establecido, pero la vacuna se puede administrar para prevenir en circunstancias en las que la exposición continúa.

– Inmunodeprimidos, pacientes con hepatopatía crónica y personas para las que la vacuna está contraindicada, la inmunoglobulina continuaba siendo la opción recomendada.

Además, la vacuna se recomienda para otras circunstancias como son:

- a) Convivientes y contactos sexuales de casos confirmados.
- b) Personal de toda la guardería cuando ocurre algún caso entre los niños o entre el personal.
- c) Contactos de la misma clase cuando aparece un caso en niños que no llevan pañales.
- d) Personal de toda la guardería cuando se detectan casos en dos o más familias de los niños que acuden al centro.
- e) Miembros de familias que tienen niños que utilizan pañales cuando se detectan casos en dos o más familias.
- f) Contactos estrechos de un caso si la investigación epidemiológica demuestra que ha habido transmisión en una escuela.
- g) Personal sanitario en contacto estrecho con un caso de hepatitis A hospitalizado en situación de brote.

El tema de la vacunación en brotes asociados a manipuladores de alimentos también se ha discutido. Aunque resulta muy difícil dada la variabilidad del periodo de incubación poder detectar estos brotes, se han descrito varios brotes de hepatitis A asociados a comer en restaurantes en los que el caso índice ha sido un manipulador de alimentos (27-30). Los estudios económicos de la vacunación entre el colectivo de los manipuladores de alimentos no han mostrado por el momento que la vacunación sea una medida eficiente (31, 32). Por ello, en la actualidad la vacunación postexposición en situación de brote asociado a un restaurante sólo se recomienda cuando el caso índice es un manipulador que hubiera elaborado platos que no requirieran tratamiento térmico, se observan deficiencias en su higiene o tiene diarrea y no han transcurrido más de 14 días desde la exposición.

En estas circunstancias debería vacunarse a los compañeros del manipulador de alimentos. Los clientes del establecimiento sólo deberían vacunarse si el manipulador enfermo no respetaba las normas de higiene debidamente y no han transcurrido más de 14 días desde la exposición.

En brotes comunitarios, la vacunación de los sujetos susceptibles debe hacerse con la primera dosis lo antes posible y alcanzar coberturas de por lo menos el 70%. Lógicamente, la planificación de esta actividad debe hacerse teniendo en cuenta los programas previos de vacunación en la comunidad (3). La experiencia de que se dispone sobre la utilización de la vacuna en situación de brote en nuestro país también ha sido satisfactoria (33).

Teniendo en cuenta las recomendaciones de los CDC de los Estados Unidos (1) y también las de la *Health Protection Agency* del Reino Unido (2, 34), la vacuna como profilaxis postexposición debería recomendarse en las siguientes circunstancias:

- a) Convivientes >1 año y <40 años y contactos sexuales de casos confirmados que no hayan recibido anteriormente dos dosis de vacuna (o una dosis en los últimos 6 meses), no tengan historia de hepatitis A confirmada y sea atendido en los 14 días siguientes a la exposición. Si el riesgo de infección persiste debería recomendarse la administración de una segunda dosis a los 6-12 meses de la primera.
- b) Los convivientes y contactos sexuales de casos confirmados > 40 años deberían recibir inmunoglobulina inespecífica y una dosis de vacuna y administrar una segunda dosis de 6 a 12 meses más tarde.
- c) Las personas con hepatopatía crónica, hepatitis crónica por virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C deberían recibir inmunoglobulina inespecífica y una dosis de vacuna y administrar una segunda dosis de 6 a 12 meses más tarde.
- d) Los convivientes o contactos sexuales cuando han transcurrido >14 días desde la exposición: si se trata de personas con riesgo de enfermedad grave (hepatopatía o hepatitis B crónica o hepatitis C crónica) y no han transcurrido más de 28 días se les debería ofrecer también inmunoglobulina. Además, independientemente del tiempo transcurrido desde la exposición se deberían ofrecer dos dosis separadas por 6 meses con el fin de proporcionarles protección de larga duración.
- e) A los convivientes de los casos confirmados debería recomendárseles la vacunación siempre que no hayan transcurrido más de 8 semanas del inicio de síntomas del caso índice, con el objetivo de prevenir casos terciarios.
- f) Cuando se trata de un conviviente que es manipulador de alimentos y no ha sido posible administrar la vacuna en los 14 días siguientes a la exposición, hay que valorar la probabilidad de desarrollar la infección, así como el riesgo de transmisión a los clientes. Se recomienda la vacunación en los 40 días siguientes a la exposición sólo si prepara alimentos que no han de someterse a cocción posterior.
- g) Si el caso índice es un manipulador de alimentos, hay que recomendar la vacuna (opcionalmente se puede ofrecer inmunoglobulina además) exclusivamente a los compañeros de trabajo si los clientes que comieron alimentos preparados por el caso no tuvieron exposiciones repetidas. A los clientes de dicho manipulador de alimentos que tuvieron exposiciones repetidas si las prácticas higiénicas del manipulador son deficitarias hay que recomendarles la vacuna (y opcionalmente puede recomendarse además la inmunoglobulina).

Indicaciones para la vacunación en brotes de enfermedad meningocócica

La enfermedad meningocócica continúa siendo un problema muy importante en salud pública y una de las infecciones más temidas debido a su rápida progresión y a su capacidad para originar brotes y epidemias (54). En España, la enfermedad es endémica, con episodios de hiperendemia (presencia constante de la enfermedad en todos los grupos de edad y elevada incidencia) que se suceden a intervalos variables de tiempo.

El serogrupo predominante es el B, pero en 1996-1997 se produjo una epidemia por el serogrupo C que motivó la puesta en marcha en diversas comunidades autónomas de un programa de vacunación de los niños y adolescentes entre 2 y 18 años con la vacuna antimeningocócica polisacárida A+C. Aunque las coberturas fueron variables según comunidades (90% en Galicia y 60% en Cataluña), los resultados fueron buenos y la epidemia se mantuvo controlada en los dos años siguientes. La efectividad de la vacunación ajustada por edad transcurridos dos años se estimó en 94% (IC 95% 78-98) (65). Se observaron descensos en todas las comunidades en las que habían hecho la campaña de vacunación masiva, pero los descensos fueron claramente superiores en las comunidades que habían vacunado (37). Pasado este período se volvió a observar un incremento de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, hecho que motivó que a finales del año 2000 se iniciara la vacunación con vacuna antimeningocócica C conjugada y que a partir de 2001 se introdujera en los calendarios de vacunaciones sistemáticas en todas las comunidades, siendo los resultados muy favorables (38-40).

Puesto que los casos secundarios pueden ocurrir varias semanas o meses después del inicio de la enfermedad en el caso índice, la vacuna antimeningocócica es una medida que puede administrarse junto a la quimioprofilaxis cuando un brote está causado por un serogrupo prevenible por vacunación. La decisión de iniciar campañas de vacunación masivas para controlar brotes requiere una previa valoración de la situación epidemiológica, ya que son intervenciones caras y que tensionan en gran medida los efectivos de los servicios de Salud Pública. Las experiencias en diversos países europeos y de América del Norte en relación a situaciones de brotes de enfermedad meningocócica ha motivado que se definiera qué se entiende por situación epidémica. Los CDC (41) consideran que existe una situación epidémica si se producen tres o más casos de enfermedad meningocócica en un periodo inferior o igual a tres meses, entre personas residentes en una misma área que no tienen relación entre ellos y que no pertenecen a una misma institución si la tasa de ataque primaria es de por lo menos 10 casos/100.000 personas. Para calcular esta tasa de ataque primaria deben contabilizarse sólo los casos producidos por el mismo serogrupo y deben excluirse los casos secundarios (casos que aparecen transcurridas 24 horas del caso primario y que tienen relación estrecha con éste) y los coprimarios (casos que aparecen antes de 24 horas del caso primario y que tienen relación estrecha con éste). Casos secundarios y coprimarios deben considerarse como un único episodio de actividad del microorganismo. Obviamente, para valorar las tasas de ataque resultantes hay que valorar la validez de los casos del numerador. En el control de brotes causados por serogrupos vacunables las vacunas preferibles en adultos y niños > 2 años son las vacunas conjugadas.

Por su parte, la Organización Panamericana de la Salud (3) considera que el umbral epidémico debe establecerse con alguna de estas situaciones:

- Una tasa de incidencia de 10 casos/100.000 habitantes.
- Un incremento del 100% del número de casos en tres semanas consecutivas.
- Una tasa de 15/100.000 en una concentración de masas o la aparición de dos casos en personas refugiadas o desplazadas.

Una vez tomada la decisión de iniciar una vacunación masiva para controlar una epidemia hay que definir el grupo de edad

que se va a vacunar, para lo cual debe tenerse en cuenta la epidemiología de la enfermedad en el momento.

En países industrializados se utilizan los siguientes criterios para decidir si se considera la vacunación en situación de brote:

- a) Determinar si se trata de un brote circunscrito a una institución (escuela, universidad, prisión...) o si se trata de un brote comunitario.
- b) Investigar la relación entre los casos, excluyendo de los cálculos los casos coprimarios y los casos secundarios.
- c) Calcular las tasas de ataque de la cepa implicada en el brote en la población a riesgo.
- d) Subtipar los aislados de meningococo utilizando métodos de epidemiología molecular.

Si han ocurrido por lo menos 3 casos en un periodo de tres meses, la tasa de ataque supera 10 casos/100.000 en la población a riesgo y la cepa implicada es prevenible mediante vacuna, la vacunación de la población a riesgo debería considerarse en la población expuesta.

La OMS señala que las vacunas polisacáridas pueden utilizarse para el control de brotes en > 2 años en países con recursos limitados. Debería administrarse una dosis y si el riesgo continúa puede administrarse una dosis de refuerzo a los 3-5 años de haber administrado la primera dosis. En situación de brote se pueden utilizarlas vacunas polisacáridas (una dosis en los > 2 años) o conjugadas según disponibilidad. En adultos menores de 55 años es preferible la vacuna conjugada, mientras que la polisacárida sería la de elección en personas de 56 años y más (43, 44).

En la actualidad, la vacunación con vacuna antimeningocócica polisacárida en situación de brote comunitario o epidemia, los CDC la recomiendan para las personas comprendida entre 2 y 29 años, ya que por debajo de los 2 años la vacuna polisacárida no protege y por encima de los 30 años los casos de enfermedad meningocócica son poco frecuentes (1, 44). En todo caso, debe ser la epidemiología local la que marque los grupos de edad a los que hay que vacunar.

En brotes institucionales (tres o más casos de enfermedad por el mismo serogrupo en menos de tres meses en personas de la institución) la recomendación de vacunar debe hacerse a las mismas personas a las que se administra quimioprofilaxis, porque se considera que están en riesgo. Como que el efecto protector de la vacuna está presente a las 2 semanas de su administración y dura unos años, al administrar la vacuna además de la quimioprofilaxis, la duración de la protección es mucho mayor.

Indicaciones para la vacunación en brotes de sarampión

Clásicamente se ha venido recomendando la vacunación como medida de profilaxis postexposición individual si no han transcurrido más de 72 horas desde la exposición (45-47). La mayoría de los estudios que sustentan esta recomendación son estudios muy antiguos (48-50). Además, algunos autores la han puesto en entredicho basándose en sus propias experiencias (51, 52), pero un estudio realizado recientemente en Catalunya en un brote de sarampión demostró la efectividad de la medida (53). Se trata de una medida que logísticamente plantea muchas dificultades para poder ser implementada por lo reducido del intervalo de tiempo para actuar. Sin embargo, lo que no plantea dudas es que ante la aparición de cadenas de transmisión sostenidas en una comunidad con elevadas coberturas, la vacunación masiva de todos los sujetos suscep-

tibles porque aún no tenían la edad para ser vacunados (habitualmente 12-15 meses) o porque no habían sido vacunados aunque la tuvieran, está recomendada (1, 3). A pesar de los grandes avances en el incremento de coberturas vacunales y de la vigilancia agresiva del sarampión, en los últimos años se han detectado brotes que han afectado a diversos grupos de edad en diversas comunidades autónomas de nuestro país y de otros países en los que se había llegado a interrumpir la transmisión del sarampión a partir de casos primarios producidos en población inmigrante o viajeros procedentes de países en los que virus circula muy ampliamente (54, 55).

Dadas las características de muy elevada transmisibilidad del virus del sarampión en población susceptible (56), la detección precoz de los casos juega un papel fundamental en el control de los brotes. Una vez detectado un caso, debe llevarse a cabo el seguimiento de los contactos durante los 18 días siguientes a la exposición con el fin de que se detecte lo antes posible la existencia de cadenas de transmisión y se adopten las medidas adecuadas para controlar el brote (57).

La vacunación para el control de brotes comunitarios debe hacerse a todas las personas que no acrediten haber recibido dos dosis de vacuna separadas por un intervalo mínimo de 28 días después del año de edad a no ser que acrediten tener anticuerpos frente a la enfermedad o que se disponga de un documento clínico que acredite haber padecido la enfermedad. La vacunación debe realizarse en el tiempo más breve posible.

Si el brote afecta a niños, la vacuna que contenga el componente antisarampión (la vacuna triple vírica en nuestro medio) debe recomendarse a niños de 6 a 11 meses. Sin embargo, puesto que los niveles de respuesta a la vacuna son significativamente inferiores en niños que no han cumplido el año de edad que en niños que han cumplido esa edad, la dosis que recibe un niño antes del año de edad no debe sustituir a la dosis indicada a partir del año de edad (55, 57). Estos niños, deben recibir igualmente una dosis de vacuna a los 12-15 meses de edad (siempre después de que hayan transcurrido por lo menos 28 días después de la dosis anterior) y otra a los 4 años o antes, siempre que hayan transcurrido un mínimo de 4 semanas desde la primera dosis (44).

En nuestro país debe recomendarse la vacunación con dos dosis de vacuna de las personas susceptibles nacidas después de 1966, si bien el año de corte puede variar en función de la política de vacunación que se haya seguido en la comunidad autónoma.

Si hay limitación en el número de vacunas disponibles debería priorizarse la vacunación de los profesionales sanitarios (58) (por su papel como agentes difusores en los centros sanitarios) además de la población infantil (la transmisión de la enfermedad es mucho mayor y compromete más su eliminación cuando se afectan niños que cuando se afectan adultos) (59-63).

Indicaciones para la vacunación en brotes de varicela

Los brotes de varicela son comunes en escuelas y otros ámbitos institucionales que son causa de interrupción de actividades programadas y pueden asociarse a complicaciones, especialmente en personas con inmunodeficiencias tales como infección por VIH y tumores en los que la fiebre y las manifestaciones graves, con lesiones muy generalizadas pueden ser graves, como complicaciones hemorrágicas y encefalitis (64). En embarazadas, la infección en las primeras 12 semanas se asocia a muerte fetal y a varicela congénita en el 1% de los

casos, y en un 2% si la infección ocurre entre las semanas 13 a 20. La letalidad en adultos es de una defunción por 5.000 casos. En situación de brote los contactos susceptibles deben vacunarse lo antes posible y las personas para las que la vacuna está contraindicada (embarazadas e inmunodeprimidos con riesgo de enfermedad grave) deben ser evaluadas para la administración de inmunoglobulina específica antivariela (1, 3, 44). Está indicada la administración de una dosis de vacuna en las personas que no tienen inmunidad entre 3 y 5 días después de la exposición, seguida de una segunda dosis. La vacuna puede prevenir o modificar la enfermedad, por lo que está indicada.

Los profesionales sanitarios expuestos que han recibido una única dosis de vacuna deberían recibir una segunda dosis separadas 4 semanas de la primera.

Si la exposición a la varicela no causa infección, la vacuna protegerá frente a futuras exposiciones. No hay ninguna evidencia que sugiera que la vacuna durante la fase presintomática o prodrómica de la enfermedad aumente el riesgo de efectos adversos de la vacuna ni de que la infección natural sea más grave (1). Los CDC recomiendan que todos los adultos debieran recibir dos dosis (44).

Correspondencia:

Ángela Domínguez
Departamento de Salud Pública
Casanova, 143. 08036 Barcelona
e-mail: angela.dominguez@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012.
2. Porta M, editor. *A dictionary of Epidemiology*. 5th edition. Oxford: Oxford University Press, 2008.
3. Heyman DL, editor. *Control of Communicable Disease Manual*. 19th edition. Washington: American Public Health Association, 2008.
4. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Kaorakpongset T, Poopatanakool W, Kozik CA, et al. *Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine*. JAMA. 1994;271:1328-34.
5. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al. *A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children*. N Engl J Med. 1992;327:453-7.
6. Wasley A, Samandari T, Bell BP. *Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination*. JAMA. 2005;294:194-201.
7. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. *Incidence of hepatitis A in Israel following universal vaccination of toddlers*. JAMA. 2005;294:202-10.
8. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Bruguera M, Salleras L, et al. *Impact and effectiveness of a mass hepatitis A vaccination programme of preadolescents seven years after introduction*. Vaccine. 2008;26:1737-41.
9. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Jansà JM, Borràs E, et al. *Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain*. J Viral Hepat. 2008;15:51-6.
10. Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Armstrong ME, Davide JP, et al. *Single and booster dose response to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis*. Vaccine. 1993;11 (suppl 1):S9-14.
11. Roberston BH, D'Hont E, Spelbring J, Tian H, Krawczynski K, Margolis HE. *Effect of postexposure vaccination in a chimpanzee model of hepatitis A virus infection*. J Med Virol. 1994;43:294-51.
12. D'Hont E, Purcell RH, Emersun SU, Wong DC, Shapiro M, Govindarajan S. *Efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine in pre and postexposure conditions*. J Infect Dis. 1995;171 (Supl 1):S40-S43.
13. Saggiocca L, Bianco E, Amoroso P, Quarto M, Richichi I, Tosti ME, et al. *Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection*. Vaccine. 2005;23:910-4.

14. Crowcroft NS, Walsh B, Davison KL, Gungabisoon U. *Guidelines for the control of hepatitis A virus infection*. Commun Dis Public Health. 2001;4:213-27.
15. National Advisory Committee on Immunizations (NACI). *Supplementary statement on hepatitis A vaccine*. Can Commun Dis Rep. 2000;26:12-8.
16. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR. 1999;48:RR-12.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR. 2006;55:RR-7.
18. Werzberger A, Kuter B, Nalin D. *Six years' follow-up after hepatitis A vaccination [Letter]*. N Engl J Med. 1998;338:1160.
19. McMahon BJ, Beller M, Williams J, Schloss M, Tanttila H, Bulkow L. *A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine*. Arch Pediatr Adolesc Med. 1996;150:733-9.
20. Bonnani P, Colombai R, Franchi G, Lo Nostro A, Commodo N, Tiscione E. *Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuscany, Italy*. Epidemiol Infect. 1998;121:377-80.
21. Averhoff F, Shapiro CN, Bell BO, Hyams I, Burd L, Deladisma S, et al. *Control of hepatitis A through routine vaccination of children*. JAMA. 2001;286:2968-73.
22. Craig AS, Sockwell DC, Schaffner W, Moore WL, Skinner JT, Williams IT, et al. *Use of hepatitis A vaccine in a communitywide outbreak of hepatitis A*. Clin Infect Dis. 1998;27:531-5.
23. Prikazsky V, Olear V, Cernoch A, Safary A, Andre F. *Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination*. J Med Virol. 1994;44:457-9.
24. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. *Hepatitis A Vaccine versus Immune Globulin for Postexposure Prophylaxis*. N Engl J Med. 2007;357:1685-94.
25. Kohl I, Nemecek V, Summerová M, Chlábek R, Nadová K, Mináriková O. *Long-term protective effect of post-exposure Havrix™ administration during viral hepatitis Type A outbreaks*. Eur J Epidemiol. 2006;21:893-9.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Update: Prevention of Hepatitis A after Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers*. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2007;56:1080-84.
27. Prickachiclov SA, Balayan MS. *Shifts in the rates and levels of antibody to hepatitis A virus associated with hepatitis A infection in children's communities*. Eur J Epidemiol. 1987;3:370-6.
28. Perrett K. *HNIG prophylaxis management of hepatitis A in a food handler at a London secondary school*. Commun Dis Public Health. 2003;6:259.
29. Centers for Disease Control and Prevention. *Foodborne transmission of hepatitis A Massachusetts, 2001*. MMWR. 2003;52:565-7.
30. Nicholls M, Bruce M, Thomas J. *Management of hepatitis A in a food handler at a London secondary school*. Commun Dis Public Health. 2003;6:26-9.
31. Honish L, Bergstrom K. *Hepatitis A infected food handler at an Edmonton, Alberta retail food facility: public health protection strategies*. Can Commun Dis Rep. 2001;27:177-80.
32. Meltzer MI, Shapiro CN, Mast EE, Arcari C. *The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A*. Vaccine. 2001;19:2138-45.
33. Díaz MJ, Almar E, Gómez A, Mateos A, Segura P, de la Cruz I, et al. *Estudio de un brote poblacional de hepatitis A. Efectividad de la vacunación como medida de control*. Gac Sanit. 2010; 24: 329-33.
34. Health Protection Agency. *Guidance for the prevention and control of hepatitis A infection*. London, 2009.
35. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principle and practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010; p. 2737-52.
36. Salleras L, Domínguez A, Prats G, Parrón I, Muñoz P. *Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease incidence in Catalonia (Spain) 24 months after a mass vaccination program of children and Young people*. J Epidemiol Community Health. 2001;55:283-7.
37. Salleras A, Domínguez A, Cardenosa N. *Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain*. Vaccine. 2003;21:725-8.
38. Vázquez JA. *Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España*. An Esp Pediatr. 2002;57(supl 1):S3-6.
39. Martínez A, Domínguez A, Oviedo M, Minguell S, Jansà JM, Codina G, et al. *Changes in the evolution of meningococcal disease, 2001-2008, Catalonia (Spain)*. Vaccine. 2009;27:3496-8.
40. Larrauri A, Cano R, García M, de Mateo S. *Impacto and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain*. Vaccine. 2005;23:4097-100.
41. Centers for disease Control and Prevention. *Prevention and Control of meningococcal disease*. MMWR. 2005;54:(RR7).
42. World Health Organization. *Summary of WHO Position Papers. Recommended routine immunization for children*. Accesible en: http://www.int/immunization/policy/Immunization_routine_table_3.pdf
43. World Health Organization. *Meningococcal vaccines. WHO position paper*. Wkly Epidemiol Rec. 2011; 86: 521-540.
44. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommended Immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and adults aged 19 years and older-United States 2013*. MMWR. 2013; 62: 1-19.
45. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. *Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome and mumps, 2013. Summary of recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR. 2013; 62: 1-34
46. Maldonado YA. *Rubeola virus (measles and subacute sclerosing panencephalitis)*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008: 1120-6.
47. Gershon AA. *Measles virus (Rubeola)*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010; p. 2229-36.
48. Watson GI. *Protection after exposure to measles by attenuated vaccine without gamma-globulin*. BMJ. 1963;1:860-61.
49. Ruuskanen O, Salmi TT, Halonen P. *Measles vaccination after exposure to natural measles*. J Pediatr. 1978;93:43-6.
50. Kempe Ch, Fulginiti VA. *The pathogenesis of measles virus infection*. Arch Gesamte Virusforsch. 1965; 16:103.
51. King GE, Markowitz LE, Patriarca PA, Dales LG. *Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic*. Pediatr Infect Dis J. 1991;10:883-7.
52. Rice P, Young Y, Cohen B, Ramsay M. *MMR immunization after contact with measles virus*. Lancet. 2004;363: 569-70.
53. Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Munoz P, Soldevila N, Batalla J, et al. *Effectiveness of measles vaccination for control of 3exposed children*. Pediatr Infect Dis J. 2011; 30:78-80.
54. Peña-Rey I, Martínez de Aragón V, Mosquera M, de Ory F, Echevarría JE, Grupo de trabajo del Plan de Eliminación del Sarampión en España. *Measles risk groups in Spain: Implications for the European measles-elimination target*. Vaccine. 2009;27:3927-34.
55. Parker AA, Stags W, Dayan G, Ortega I, Rota PA, Owe L, et al. *Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in United States*. N Engl J Med. 2006;355:447-55.
56. Anderson RM, May RM. *Immunisation and herd immunity*. Lancet. 1990;335:641-5.
57. Ramírez R, García-Comas L, Ordobás M, Rodero I. *Actuaciones ante un brote de sarampión*. En: Domínguez A, Borrás E, editores. *El sarampión. 7ª monografía de la Sociedad Española de Epidemiología*. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología, 2008.
58. Weber DJ, Rutala WA. *Vaccines for health workers*. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia, 2013; p. 1291-309.
59. Schlenker TL, Bain C, Baughman AL, Hadler SC. *Measles herd-immunity: the association of attack rates with immunization rates in preschool children*. JAMA. 1992;267:823-6.
60. Chen RT, Goldbaum M, Wassilak GF, Markowitz LE, Orenstein WD. *An explosive point-source measles outbreak in a highly vaccinated population*. Am J Epidemiol. 1989;129:173-82.
61. Atkinson W, Hamborsky J, Stanton A, Wolfe C. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2012; p. 9.
62. World Health Organization. *Measles vaccines. WHO position paper*. Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84: 349-60.
63. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP, Halsey NA. *Measles vaccine*. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, 2013; p. 352-87.
64. Gherson AA, Takahashi M, Seward JF. *Varicella vaccine*. En: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia, 2013; p. 837-69.

Capítulo 25

EL ACTO VACUNAL

JA. Forcada¹

¹Enfermero. Responsable de Docencia y Calidad. Centro de Salud Pública de Castellón. Dirección General de Salud Pública. Comunidad Valenciana. Coordinador de los Grupos de Trabajo en Vacunaciones y en Riesgo Biológico. Consejo de Enfermería de la Comunidad Valenciana. Comunidad Valenciana. España

INTRODUCCIÓN

Todas las decisiones sanitarias, es decir, las que adoptan los profesionales de la salud, son en realidad procesos de gestión, por lo que las personas que toman esas decisiones tienen entre sus funciones, la de gestionar sus recursos. Se puede definir la gestión clínica como la utilización adecuada de los recursos para la mejor atención de los pacientes. Esto supone que los profesionales que toman decisiones clínicas lo hacen en el marco de una autoridad delegada y pactada, además asumen la responsabilidad de sus propias decisiones (1).

La Medicina y la Enfermería basadas en la Evidencia, son un enfoque metodológico orientado a la revisión de la práctica, y la evaluación sistemática de esta de cara a realizar solamente aquellas prácticas de contrastada efectividad (McPherson 1994).

En cuanto a la Protocolización, no es más que la sistematización de prácticas realizadas con pacientes similares en circunstancia similares, para de esta manera evitar altas cotas de variabilidad innecesarias. El proceso de atención de enfermería que no es más que un protocolo en el que se definen las respuestas de una persona o grupo a una situación, precisando la responsabilidad y actuación de enfermería para cada una de ellas (1).

Podríamos definir el Acto Vacunal como el conjunto de procesos, protocolos y técnicas que se aplican desde el momento en que se recibe a un usuario del sistema sanitario demandante de una actuación en relación con las vacunaciones hasta el momento en que se ha completado esta actuación.

El Acto Vacunal no se ciñe de forma exclusiva al hecho de la inyección del preparado vacunal, sino que comprende una serie de procesos diferenciados como son, entre otros, la comprobación del documento vacunal, la anamnesis previa, la elección y preparación del producto biológico, la asepsia de la piel, la elección de vía y lugar de inyección, la correcta eliminación de residuos, la prevención de exposiciones ocupacionales accidentales, la prevención de eventos adversos, el registro vacunal, etc.

Son mayoritariamente los profesionales de enfermería los responsables de la actuación en relación al acto vacunal, y es por ello necesario incrementar la formación e información en este colectivo, con objeto de conseguir la excelencia y mayor calidad en la actuación profesional y la mayor calidad en la atención prestada a los usuarios del sistema sanitario.

Para conseguir esta calidad es imprescindible la unificación de criterios y la protocolización de los procesos: trabajar por protocolos. Un protocolo define un plan explícito y detallado de cómo se debe actuar a la hora de llevar a cabo una técnica, un tratamiento o una determinada evaluación en un paciente.

Nuestros clientes esperan (2):

- Poder obtener un estado de inmunización eficaz.
- Que se les proporcionen un trato personalizado y amable.
- Que siempre se les informe de los procedimientos y cuidados que se les van a aplicar.
- Que demos nuestra alta competencia y eficacia en la práctica clínica.
- Que evitemos riesgos en la aplicación de los cuidados y se realicen en óptimas condiciones.
- Que exista una correcta coordinación entre los profesionales implicados en la atención.
- Que los equipos materiales se empleen adecuadamente y que funcionen correctamente.
- Que el profesional tenga una respuesta rápida ante situaciones imprevistas.

ALMACENAMIENTO, TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN

El almacenamiento, el transporte y la conservación son elementos fundamentales para el correcto desarrollo de los programas de vacunaciones. Las vacunas son productos termolábiles que requieren un mantenimiento adecuado en las temperaturas de referencia (+2 - +8° C). La rotura en cualquier momento de este rango de temperaturas puede producir efectos negativos en las vacunas, principalmente la pérdida de su capacidad antigénica y en ocasiones, aumento de su capacidad reactiva, ligada a reacciones adversas locales.

Hoy en día, el transporte desde el laboratorio fabricante hasta los puntos de distribución no acarrea problemas, pues se utilizan transportes isotérmicos, tiempos de entrega preestablecidos y controladores de temperatura en todos los envíos. A pesar de ello, en todos los centros receptores desde los laboratorios, se controlan estos parámetros según protocolos de control establecidos.

El transporte interno entre los centros locales de distribución y los puntos finales de utilización (puntos de vacunación), también está protocolizado a través de instrucciones de las correspondientes Consejerías y Direcciones de Salud Pública. Aún así, y contando con profesionales expertos en estas actividades, hay que extremar precauciones y cumplir estos protocolos, para detectar cualquier posible anomalía que se hubiera producido durante este transporte, y a partir de los datos obtenidos, tomar las decisiones sobre utilidad de las vacunas.

Es la conservación en los puntos de vacunación donde radican las mayores dificultades logísticas. Los puntos básicos

que debe conocer cualquier sanitario que trabaje en las vacunaciones son:

- Los frigoríficos de vacunas solo son para las vacunas y deben estar en perfecto estado de conservación. Si es posible, debería contar con un sistema alternativo de suministro eléctrico.
- Debe existir un sistema de alerta en caso de superarse los rangos de temperatura establecidos, un sistema de control permanente de temperatura y este debe ser comprobado dos veces al día. Los frigoríficos solo deben ser abiertos en caso necesario.
- Las vacunas deben colocarse en los frigoríficos en el orden establecido según protocolos. Las más antiguas siempre deben estar más accesibles para ser utilizadas en primer lugar. Nunca deben ser colocadas en las puertas.
- Las vacunas son especialmente sensibles a la congelación, por lo que cualquier descenso de la temperatura por debajo de 0°C deberá ser especialmente tenido en cuenta.
- Las vacunas caducadas o que deban ser desechadas por problemas de conservación, deberán seguir el proceso de eliminación establecido por protocolo en su comunidad autónoma.

REGISTROS

Comprobar el estado vacunal

El primer paso a seguir en el momento de la recepción de un usuario es la comprobación de su estado vacunal, a través de la documentación que aporta.

El carnet vacunal es un documento individual en el que los profesionales sanitarios anotan las vacunas administradas que permite conocer el estado de vacunación del ciudadano. Evita la especulación sobre posibles vacunaciones anteriores y los riesgos de exceso de dosis (3).

Las vías de acceso más usuales a la vacunación son:

- Por indicación y derivación desde la consulta médica.
- Por captación a través de la consulta de enfermería.
- Por seguimiento de un calendario previamente indicado.
- Por propia iniciativa.

En el caso de que el usuario acceda por el seguimiento de un calendario previamente indicado habremos conocido con anterioridad su estado vacunal, y la actuación se deberá limitar a la constatación de que la fecha es la correcta que se le indico para seguir con el seguimiento de las dosis a administrar. También en el caso de proceder derivado desde la consulta médica existen altas posibilidades de que su estado vacunal figure en la historia clínica. En caso de que su estado no figure deberá iniciarse la anotación en la historia.

En los otros casos, la posibilidad de que se aporten documentos vacunales es incierta, pues dependerá mucho de la edad del usuario y del motivo del acceso a la vacunación.

La carencia de este documento es generalizada, pero cada vez cobra mayor relevancia, pues constituye una verdadera biografía inmunitaria del sujeto (3).

El interrogatorio al usuario es poco probable que aporte datos fiables en el caso de vacunación frente a Tétanos y difteria, un poco más probable en vacunación frente a HB y bastante más probable en la vacunación antigripal y antineumocócica.

La insistencia del profesional sanitario sobre el posible recuerdo de algún evento adverso relacionado con la

vacunación puede ayudar a identificar alguna vacuna recibida, así como la asistencia a servicios de urgencias tras haber sufrido algún tipo de accidente (Td).

Registrar la vacunación

Es deber del profesional sanitario que efectúa la vacunación el constatar mediante un documento que se ha producido el hecho, y las características de este.

Actualmente esta constatación se efectúa en muchos lugares de forma informatizada, por lo que queda constancia en la historia clínica y en los registros vacunales comunitarios. Además, se debe anotar en el carnet vacunal de cada usuario, para que pueda ser utilizado fuera del ámbito de influencia de ese registro informatizado.

Las ventajas que aportan los registros informatizados es que pueden ser consultados desde cualquier punto del área de influencia de este al que se haya desplazado el usuario. En varias Comunidades Autónomas se puede acceder al registro vacunal de cualquier persona censada en ella desde cualquier terminal autorizado a través del Registro Nominal Vacunal. En otras se están desarrollando registros de similares características, que garantizan el acceso a la información necesaria.

En los lugares en los que no se utilizan todavía sistemas informatizados, sigue siendo necesario la anotación en fichas o en la historia clínica, además de en el carnet del usuario. Es por tanto necesario que el usuario aporte su carnet en cada momento asistencial en el que pudiera ser necesaria la comprobación vacunal, pues en la mayoría de las ocasiones su registro en ficha o H^a C^a no estará ubicado en el mismo lugar en el que se efectúa la asistencia.

Los ítems que debe contemplar el registro son los siguientes (4):

- Identificación personal: apellidos y nombre, fecha de nacimiento, sexo, DNI o pasaporte, datos postales (domicilio, localidad, provincia, código postal, teléfonos), fuente de entrada en el registro y motivo de exclusión del registro.
- Identificación sanitaria: Código de identificación personal en el sistema sanitario, número de tarjeta sanitaria, médico de adscripción, centro sanitario de atención primaria de adscripción.
- Identificación de las vacunas: vacuna administrada, fecha de administración, fabricante, lote, persona que introduce la dosis, indicación de la vacuna, reacciones adversas.
- Explotación de datos (en registros informatizados): cartas de; presentación del Programa de Vacunaciones; Recordatorios, Para los mal vacunados; listados de mal vacunados; cálculos de coberturas; controles de distribución y existencia de vacunas en almacén.

Otros datos a tener en cuenta en el registro deben ser las contraindicaciones en situaciones especiales, las contraindicaciones permanentes a una vacuna (antígeno o componente vacunal) y la situación o patología que motiva esta contraindicación. Asimismo, debe existir constancia en el documento de todas las reacciones adversas acaecidas, con los datos de fecha, tipos de vacunas, descripción de la reacción y determinación de si constituye una contraindicación excluyente o el tipo de precauciones a adoptar en dosis siguientes (5).

También debería figurar la aceptación del usuario y/o padres para la vacunación (Consentimiento informado).

Así pues, el mantener registrados todos los actos vacunales y aportar estos datos a un registro centralizado aporta siempre beneficios (4):

- Para las familias.
- Para la comunidad.
- Para el sistema sanitario asistencial.
- Para la Salud Pública.

ANAMNESIS

El segundo paso en la protocolización del acto vacunal debe ser la realización de una anamnesis sobre algunas situaciones que puedan identificar alguna contraindicación referida a la vacunación, tanto de carácter general como específica.

- Las cuestiones mínimas a investigar sobre el usuario a vacunar serían:
 - ¿Padece alguna enfermedad aguda febril?
 - ¿Es alérgico a medicamentos, alimentos o a alguna vacuna?
 - ¿Ha tenido alguna reacción importante a alguna vacuna?
 - ¿Ha sufrido convulsiones tras alguna dosis de vacuna?
 - ¿Tiene cáncer, leucemia, infección por VIH u otro problema del sistema inmunitario?
 - ¿Ha tomado corticoides, o recibido quimioterapia o radioterapia en los últimos tres meses?
 - ¿Ha recibido una transfusión sanguínea o de productos hemáticos o ha recibido inmunoglobulinas durante el último año?
 - ¿Ha recibido alguna vacuna durante las cuatro últimas semanas?
 - En mujeres en edad fértil, ¿esta embarazada o existe la posibilidad de embarazo en las próximas cuatro semanas?

Algunas de estas cuestiones pueden haber sido anotadas en el carnet vacunal del usuario, pero aún así es conveniente realizar la anamnesis completa pues se pueden dar circunstancias no anotadas.

Es necesario disponer de estos cuestionarios de forma impresa, y en francés e inglés como mínimo, pues ante el aumento de inmigrantes y su acceso a los sistemas sanitarios, estas dos lenguas nos acercan a una gran mayoría de ellos. Teniendo en cuenta las zonas de origen de los inmigrantes de nuestra zona geográfica, será en ocasiones necesario disponer de estos cuestionarios en otros idiomas (Rumano, chino, árabe, alemán, ruso, etc.).

- Las contraindicaciones permanentes que se deben descartar en este proceso son:
 - Alergia severa (anafilaxia) a una dosis previa o a un componente de la vacuna.
 - Encefalopatía posterior a la administración de vacuna antipertusica.
 - Pauta fuera de rango de edades establecidos en ficha técnica (salvo indicación de uso por parte de las autoridades sanitarias).
- Las contraindicaciones temporales serán:
 - Embarazo (valorar riesgo).
 - Enfermedad aguda o grave.
 - Alteraciones inmunitarias (vacunas vivas atenuadas).
 - Administración de inmunoglobulinas y sangre o derivados.
 - Tiempo de espera en la aplicación de algunas vacunas (p. ej, 4 semanas en vacunas vivas atenuada si no se han administrado en la misma fecha).

La ficha técnica contempla el rango de edad contemplado para la autorización de la administración en base a los estudios presentados por las empresas fabricantes, por lo que su utilización fuera de estos rangos de edad puede acarrear, además de las posibles complicaciones propias del preparado vacunal, algún problema de carácter legal en el caso de que apareciera alguna de estas posibles reacciones adversas. En algunos casos, y en uso de sus competencias, las autoridades sanitarias pueden contemplar la autorización de una vacuna fuera del rango de edad establecido en ficha técnica.

SELECCIÓN DEL PRODUCTO BIOLÓGICO

Quizás pueda parecer obvio, pero es muy importante la selección correcta de la vacuna a administrar, pues frecuentemente se producen errores en la elección del producto.

Antigripal: Dependerá de las indicaciones de las autoridades sanitarias en cada C.A. Las recomendaciones de la AEMPS para esta campaña son: Para la temporada gripal 2013/2014 se recomienda utilizar una vacuna trivalente que contenga las cepas siguientes:

- a) una similar a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09.
- b) un virus A (H3N2) antigénicamente similar al virus prototipo A/Victoria/361/2011 propagado en cultivo celular*.
- c) una similar a B/Massachusetts/02/2012.

*Se recomienda que se utilice A/Texas/50/2012 como componente A (H3N2) de la vacuna puesto que los cambios antigénicos en los anteriores virus vacunales similares a A/Victoria/361/2011 (tales como IVR-165) fueron consecuencia de su propagación en huevos.

En la campaña antigripal 2013-2014 se ha dispuesto de vacunas de virus fraccionados inactivados, antígeno de superficie inactivado, antígenos de superficie adyuvada con escualeno (MF59.C1) y antígenos de superficie inactivado y envuelto en un virosoma. Es necesario, en el caso de cada vacuna la comprobación de su ficha técnica para conocer las indicaciones de autorización según edades. Como norma general debemos seguir el siguiente esquema (Tabla I) (7).

Vacunas disponibles:

Virus fraccionados inactivados: Antigripal Pasteur, Fluarix, Vaxigrip, Mutagrip e Intanza.

Antígeno de superficie inactivado: Influvac, Chiroflu.

Antígenos de superficie adyuvada con escualeno (MF59.C1): Chiromas.

Antígenos de superficie inactivado y envuelto en un virosoma: Inflexal V.

Antihepatitis A y B: Dado que disponemos de distintas presentaciones (Antihepatitis A, Antihepatitis B ó Antihepatitis A+B) y dentro de estas, presentación infantil y de adultos, deberá verificarse convenientemente cual es la indicación de vacunación y que vacuna utilizaremos dependiendo de la administración a un adulto o a un adolescente.

Vacunas disponibles

Hepatitis A:

- Epaxal - > 12 meses.
- Havrix 720 - > 12 meses < 19 años.
- Havrix 1440 - > 19 años.
- Vaqta 25 U - > 12 meses < 18 años.
- Vaqta 50 U - > 18 años.

Tabla I. Pautas de administración de la vacuna antigripal

Edad	Tipo de vacuna (a)	Cantidad	Número de dosis	Intervalo (semanas)
6-35 meses	Fraccionada	0,25 o 0,5 ml	1 o 2 (b)	4
3-8 años	Fraccionada	0,50	1 o 2 (b)	4
9-12 años	Fraccionada	0,50	1	-
> 12 años	Fraccionada	0,50	1	-

* La vacuna intradérmica de virus fraccionados inactivados tiene dos presentaciones, 9 y 15 microgramos. La de 9 microgramos está indicada de 18 a 59 años y la de 15 microgramos a partir de 60 años de edad.

** La vacuna de antígeno de superficie adyuvada está indicada para personas mayores de 65 años de edad.

(a) La fraccionada incluye la vacuna fraccionada, la de subunidades (antígeno de superficie) y la virosomal
(b) Se recomiendan dos dosis cuando la reciben por primera vez. La vía de administración es intramuscular

Modificado de Rodríguez-Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Vacuna Antigripal. En: Salleras Sanmartí, LL. Vacunaciones Preventivas. Principios e indicaciones. 2ª edición. MASSON. Barcelona. 2003; p. 352

Hepatitis B:

- Engerix B 10 µg - < 16 años.
- Engerix B 20 µg - > 16 años.
- Hbvaxpro 5 µg - < 15 años.
- Hbvaxpro 10 µg - > 16 años.
- Hbvaxpro 40 µg - adultos en hiporrespuesta.
- Fendrix 20 µg - > 15 años en hiporrespuesta.

Hepatitis A + B:

- Twinrix pediátrico - < 16 años.
- Twinrix adultos - > 16 años.

Antitetánica, antidiftérica y antipertusica: En cuanto a esta vacuna, la disponibilidad de la combinación Td y la combinación dTap deben ser tenidas en cuenta, pues la vacuna Tdpa tan solo se deberá utilizar como dosis de recuerdo tras la inmunización primaria. No se recomienda utilizarla en la primovacunación (8).

Vacunas disponibles:

dT: Anatoxal TEDI, Diftavax, DITEBooster, Ditanrix adultos.

dTap: Boostrix, Triaxis.

Antineumocócica: Actualmente se dispone de dos tipos de vacuna, policasáridica y conjugada. Las vacunas antineumocócicas de polisacáridos 23 valentes contienen 23 serotipos y están indicadas a partir de los 2 años de edad hasta la edad adulta. Dos vacunas conjugadas: la vacuna de 10 serotipos está indicada hasta los 5 años de edad y la vacuna conjugada de 13 serotipos está indicada hasta los 17 años de edad y a partir de los 50 años de edad. Esta vacuna se puede utilizar entre los 17 y los 50 años en el caso de que las autoridades sanitarias así lo indiquen.

Vacunas disponibles: Polisacáridos: Pneumo 23 y Pneumovax 23.

Conjugada: Prevenar 13, Synflorix.

Antimeningocócica C: La podemos encontrar en tres presentaciones; C, A+C Y A+C+W135+Y, dependiendo de los serotipos frente a los que protegen.

Vacunas disponibles:

Meningitis C: Menjugate Kit, Meningitec y Neisvac C.

Meningitis A+C: Mencevax AC.

Meningitis A+C+W135+Y: Menveo, Nimenrix.

Anti Haemophilus Influenzae tipo B: Se puede encontrar en diversas combinaciones vacunales, pero en vacunación de adultos, la encontraremos monovalente.

Vacunas disponibles: Hiberix

Antivaricela: Tan solo en presentaciones monovalentes. La vacuna Varilrix (GSK) es de uso hospitalario y está indicada para la inmunización con dos dosis a partir de los 12 meses de edad, con un intervalo mínimo de 6 semanas.

La vacuna Varivax (Sanofi Pasteur MSD) está indicada con dos dosis a partir de los 12 meses de edad, con un intervalo de 4-8 semanas. No existen datos de la eficacia protectora ni de la respuesta inmune en personas seronegativas mayores de 65 años.

Vacunas disponibles: Varilrix, Varivax.

Triple Vírica (Antisarampión, antirúbeola y antiparotiditis): En estos momentos se dispone de esta combinación vacunal triple sin posibilidad de combinación con otros antígenos, por lo que no puede existir problema en su selección. En un futuro, se espera la combinación con Varicela.

Vacunas disponibles: Priorix, M-M-RVaxpro.

Virus del papiloma humano: Se dispone de dos vacunas, Cervarix y Gardasil. La primera ofrece protección frente a los tipos 16 y 18 y está indicada a partir de 9 años de edad en pauta 0-1-6 meses. Además Cervarix ha demostrado protección cruzada frente al VPH 31, 33 y 45. La segunda ofrece protección frente a los tipos 6,11,16 y 18 y está indicada a partir de los 9 años de edad en pauta 0-2-6 meses

Vacunas disponibles: Cervarix, Gardasil.

Colera: se dispone de una vacuna oral, indicada a partir de 2 años de edad.

Vacunas disponibles: Dukoral.

Fiebre tifoidea: se dispone de tres vacunas, dos inyectables indicadas a partir de los 2 años de edad y una oral indicada a partir de 3 años de edad

Vacunas disponibles: Typherix y Typhim Vi y Vivotif (oral).

Tuberculosis: se dispone de una sola vacuna que no asegura una completa inmunidad, pero incrementa significativamente la resistencia a la infección tuberculosa.

Vacunas disponibles: BCG 0'75mg/ml.

Encefalitis japonesa: se dispone de una sola vacuna, indicada en adultos. no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia

Vacunas disponibles: Ixiaro.

Fiebre amarilla: se dispone de una sola vacuna, indicada a partir de 9 meses de edad.

Vacunas disponibles: Stamaril.

Rabia: se dispone de dos vacunas.

Vacunas disponibles: Vacuna Antirabica Merieux y Rabipur.

Polio: no se dispone de vacunas no combinadas frente a la polio, por lo que hay que conseguirlas a través de medicación extranjera en caso necesario.

También, en la elección del producto deberemos tener en cuenta la observación de la conservación correcta de producto antes de su administración.

En este punto hay que hacer mención a la gestión de la cadena del frío. La persona responsable de la gestión vacunal de cada centro sanitario deberá realizar una comprobación

diaria de los rangos de temperatura máxima y mínima de la nevera o cámara donde se conservan las vacunas. Estos rangos deberán estar siempre comprendidos entre +2 y +8° C. Cualquier alteración de estos rangos deberá ser puesta en conocimiento de las personas responsables de los programas de vacunaciones del Área de Salud y aplicar los protocolos establecidos a tal efecto.

Es necesario que el personal implicado en el almacenamiento, transporte y administración de las vacunas conozca las características específicas de cada vacuna (3).

Se deberá proceder a la comprobación de que el preparado líquido no presente turbulencias o cuerpos extraños y que la fecha de caducidad no haya superado el límite establecido.

En las vacunas absorbidas se debe observar siempre su aspecto externo y es útil realizar el test de agitación por ver si hay floculación (presencia de partículas granulosas ó flóculos), que en caso de positividad nos indicaría que la vacuna ha superado el límite de la congelación.

ASEPSIA DE LA PIEL

La asepsia de la piel es un elemento fundamental en la prevención de la infección de carácter nosocomial.

En primer lugar debemos tener en cuenta que la zona de piel a aplicar la inyección debe ser una zona en la que no existan heridas ni efracciones, ni ningún tipo de alteración cutánea. La piel deberá estar limpia de suciedad y materia orgánica. En caso de que presente suciedad, deberá procederse al lavado de la zona con agua y jabón. Tras el lavado, se deberá secar totalmente.

Tradicionalmente se ha venido utilizando el alcohol de 70° de forma rutinaria en la asepsia de la piel para inyecciones. En el caso de las vacunas, la posible interferencia del alcohol cuando no ha secado de forma total con las vacunas vivas atenuadas ha hecho que se deban buscar alternativas, ya que la utilización de otro desinfectante de forma exclusiva para estas vacunas ha hecho que se produjeran numerosos errores en la administración.

Si bien la recomendación general para la asepsia de la piel en la administración de inyectables señala la solución alcohólica de clorhexidina al 0'5%, nos encontramos con la problemática señalada anteriormente (9).

La utilización de povidona iodada sería el antiséptico sustitutivo. El problema es la coloración del compuesto iodado, que no nos permitirá observar las posibles complicaciones locales (10).

Actualmente disponemos de preparados de clorhexidina acuosa que unen su gran capacidad antiséptica a la desaparición de los problemas mencionados anteriormente. Aún así podemos optar por los sustitutos más sencillos y que nos eliminan igualmente estos problemas, como será la utilización de agua oxigenada o sencillamente la limpieza de la piel con agua estéril (6).

La técnica para proceder a la desinfección de la piel es la siguiente: aplicar el antiséptico sobre una torunda de algodón, colocarla en el centro de la zona elegida y con un movimiento en espiral hacia fuera barrer los gérmenes hacia el exterior de esa zona de la piel unos 5 cm. Si el movimiento es de arriba hacia abajo o de derecha a izquierda no se consigue este barrido.

Tras la inyección de la vacuna se deberá proceder nuevamente a realizar esta desinfección con una torunda nueva impregnada en el antiséptico.

El profesional sanitario debe lavarse las manos antes y después de administrar cada vacuna (o utilizar soluciones alcohólicas como sustitutivo cuando no exista materia orgánica o suciedad).

Deberá utilizar siempre guantes, en aplicación de las medidas de control de la infección, procediendo a su cambio en cada acto vacunal.

La posibilidad de sufrir una exposición accidental tras la vacunación no es desdeñable, por lo que la introducción en los protocolos de la utilización rutinaria de guantes debe tenerse en cuenta. Lo realmente importante es la correcta utilización de los guantes; utilizarlos en los casos necesarios en los que exista un riesgo de exposición (siempre que se administra una inyección) y no utilizarlos cuando además de ser innecesarios, supongan una fuente de diseminación de microorganismos y un riesgo de transmisión de infecciones nosocomiales.

ELECCIÓN DE VÍA Y PUNTO DE INYECCIÓN

Vías y puntos

Las vacunas deben administrarse por la vía recomendada por el fabricante, pues utilizar una vía distinta podría reducir su eficacia e incrementar las reacciones adversas.

Las vías de administración de vacunas son: oral y parenteral (intramuscular, subcutánea e intradérmica). En cada ficha técnica se indica la vía de administración recomendada.

Las vacunas orales deben administrarse inmediatamente después de extraerlas del frigorífico.

Las vacunas a administrar parenteralmente deben dejarse atemperar durante 5-10 minutos antes de su administración.

Las zonas de administración de vacunas de forma intramuscular en el adulto son: deltoidea y en caso necesario cara externa del muslo.

La administración intramuscular supone la adición del preparado en la masa muscular profunda, a través de la piel y del tejido celular subcutáneo. La inyección en masa muscular profunda pretende conseguir una rápida absorción del preparado.

El punto correcto de inyección está situado en el espacio delimitado por el triángulo de base en el borde inferior del acromion y el vértice, debajo del lugar de inserción del músculo deltoides.

El ángulo de inserción de la aguja debe ser de 90° (perpendicular a la piel) y esta se debe efectuar con un movimiento firme y seguro en un solo acto (como un dardo). El sistema de inserción se recomienda cerrado (aguja y jeringa conectadas). Se debe aspirar para descartar la vía venosa. En caso afirmativo, se debe extraer el agua e inyectar en otro lugar. La inyección se debe efectuar de forma lenta y uniforme. Tras finalizar la inyección, esperaremos unos diez segundos antes de retirar la aguja, con suavidad y rapidez, procediendo a continuación a una nueva desinfección del punto de inyección.

La utilización de la zona dorsoglútea supone el riesgo de lesión del nervio ciático y el riesgo de estar inyectando en tejido celular subcutáneo, con el consiguiente déficit de absorción del preparado vacunal y el aumento de la reactogenicidad de la vacuna, así como la disminución de su inmunogenicidad.

La inyección de una vacuna en la grasa subcutánea, en la que la mala vascularización puede comportar una mala movilización y procesamiento del antígeno, produce fracasos en la vacunación, como ocurre con la HB, Rabia y Gripe (11).

Las inyecciones clásicas en la zona dorso-glútea con la aguja más usual (38 mm) se estudiaron mediante TAC en 213 personas adultas. Menos del 5% de las mujeres y del 15% de los varones recibieron la inyección IM dentro del músculo glúteo. En la mayoría de las ocasiones la inyección se deposita en el tejido graso (12).

La vía IM debe ser evitada en hemofílicos y personas con otros trastornos sanguíneos. Si no puede evitarse, se deberá utilizar una aguja fina y mantener la presión sobre el punto de inyección sin frotar durante 2 minutos.

La zona de elección para vacunas subcutáneas en adultos y adolescentes es el 1/3 medio y superior de la cara externa del brazo. La administración subcutánea supone la adición del preparado en el tejido celular subcutáneo, a través de la piel y sin que llegue a la masa muscular. La inyección en tejido celular subcutáneo pretende conseguir una lenta absorción del preparado. El ángulo de inserción de la aguja debe ser de 45° y esta se debe efectuar con un movimiento firme y seguro en un solo acto. El sistema de inserción se recomienda cerrado (aguja y jeringa conectadas). Se debe aspirar para descartar la vía venosa. En caso afirmativo, se debe extraer el agua e inyectar en otro lugar. La inyección se debe efectuar de forma lenta y uniforme. Tras finalizar la inyección, esperaremos unos diez segundos antes de retirar la aguja, con suavidad y rapidez, procediendo igualmente a la desinfección del punto de inyección.

La administración de las vacunas indicadas de administración subcutánea en tejido muscular probablemente no alterará la respuesta, por lo que si esto ocurre no se deberá proceder a su repetición (13).

La zona de elección para vacunas intradérmicas en adultos y adolescentes es el 1/3 medio de la cara externa del brazo. La vacuna intradérmica antigripal debe administrarse en deltoides. La administración subcutánea supone la adición del preparado en el la dermis. La inyección en tejido la dermis pretende conseguir una lenta y local absorción del preparado. El ángulo de inserción de la aguja debe ser de 15°. La inyección debe ser muy lenta y debe aparecer una pápula que desaparecerá en 10-30 minutos.

Agujas y jeringas

Para cada vía de administración parenteral se vienen utilizando unas longitudes y calibres estandarizados de forma rutinaria (Tabla II).

Para asegurar que la aguja alcance al músculo y que la vacuna no se dispersará en el tejido celular subcutáneo, la decisión sobre el tamaño de la aguja y la zona de inyección deberá tomarse individualmente, según la edad de la persona, el volumen de material a administrar y el tamaño del músculo (11).

Se ha demostrado que existe una amplia variación en el espesor del panículo adiposo situado por encima del músculo deltoides y que las mujeres tienen significativamente más tejido subcutáneo que los varones.

Estudios de ultrasonidos del brazo indican que el rango de distancia de la piel al músculo varía entre 4-18 mm en varones, entre 5-21 mm. en mujeres de IMC normal y entre 18-34 mm. en mujeres obesas. Una aguja estándar de 16 mm. no hubiese alcanzado una penetración muscular suficiente (5 mm) en el 17% de los varones y en casi el 50% de las mujeres en la población estudiada. En los varones de 59-118 Kg y en las

Tabla II. Vías y agujas a utilizar

Vía	Longitud	Calibre	Bisel	Color del cono
Intradérmica	9,5-16 mm	25-26 G (0,5 mm)	Corto	Naranja
Subcutánea	16-22 mm	24-27 G (0,6 mm)	Medio	Naranja
Intramuscular	25-75 mm	19-23 G (0,8 mm)	Medio	Verde/azul
Intravenosa	25-75 mm	16-21 G (0,9 mm)	Largo	Amarillo
Aguja de carga	40-75 mm	14-16 G (1 mm)	Medio	Rosa

mujeres de 60-90 Kg puede ser más seguro utilizar una aguja de 25 mm. Una mujer de 90 Kg necesitaría una aguja de 38 mm (11, 14).

Cuando se requiera la administración intramuscular de una vacuna para asegurar una inmunogenicidad óptima y reducir al mínimo las reacciones locales, debería disponerse de una selección de agujas no fijas para permitir a los profesionales sanitarios seleccionar una aguja de longitud y calibre apropiados a cada paciente (11).

ELIMINACIÓN DE RESIDUOS

La eliminación de residuos constituye una de los puntos importantes de la gestión del riesgo biológico en los centros sanitarios. En el caso que nos ocupa, la administración de vacunas, hay que mencionar que según la Ley 10/1998 de Residuos (15), se entiende por residuo cualquier sustancia u objeto perteneciente a alguna de las categorías que figuran en el anejo de la Ley, del cual su poseedor se desprenda o del que tenga la intención u obligación de desprenderse, y como residuo peligroso aquellos que figuren en la lista de residuos peligrosos, aprobada por el Real Decreto 952/1997, así como los recipientes y envases que los hayan contenido.

Los productos farmacéuticos, medicamentos y productos veterinarios figuran incluidos en la Tabla III como residuos tóxicos y peligrosos (16).

Las vacunas vivas atenuadas son clasificadas dentro del Grupo III, residuos sanitarios específicos y por sus características y grado de contaminación biológica requieren un tratamiento específico y diferenciado de los residuos municipales, tanto dentro como fuera del centro sanitario. Dentro de este apartado hay que tener en cuenta que se incluyen los viales con restos de vacuna y las vacunas que se deben desechar sin haber sido utilizadas. Los materiales de un solo uso manchados con restos tendrán otro tratamiento diferenciado.

El resto de vacunas, calificadas por la Ley del Medicamento como productos biológicos, están sujetas al régimen de especialidades farmacéuticas y como medicamentos, recibirán el tratamiento diferenciado como Grupo IV, establecido como específico no incluido en el Grupo III. Nunca deberán ser desechadas como residuo asimilable a urbano sino que deberán seguir el proceso de gestión de residuos establecido en cada Comunidad Autónoma.

Estos materiales (Grupo III) se recogen en bolsa de polietileno color identificativo rojo que cumpla la norma UNE 53-147-85, con galga mínima de 400, tipo 1 y 2 y/o en contenedores con cuerpo y tapa, construidos con materiales

que garanticen su total eliminación, rígidos e impermeables, resistentes a agentes químicos y a materiales perforantes y que dispongan de un cierre hermético provisional que garantice estanqueidad hasta su llenado y de un cierre hermético definitivo, con una indicación con símbolo internacional de "Biocontaminante" sobre fondo amarillo (Norma DIN-V-30-739) (17).

PREVENCIÓN DE EVENTOS Y REACCIONES ADVERSAS

Un evento adverso consiste en un efecto no deseable causado por una vacuna, no relacionado con la producción de inmunidad, que aparece después de su administración y produce morbilidad e incluso la muerte (18). También se define como cualquier incidente clínico asociado temporalmente con una vacunación. La relación temporal entre la vacunación y el evento adverso no implica necesariamente una relación causal (5). El evento adverso inesperado es el que no se menciona en la ficha técnica del producto.

Los eventos adversos pueden ser locales y sistémicos y deberse a múltiples causas:

- Inducidos por la vacuna; asociado a las características de la vacuna y a la respuesta inmunológica del individuo.
- Potenciados por la vacuna; precipitada por la vacuna pero que podía haber ocurrido sin ella.
- Relacionados con la administración de la vacuna; por errores en la gestión o administración vacunal.
- Coincidente; ocurre posteriormente sin evidencias causales.
- Por causas desconocidas.

Si el proceso de gestión vacunal es el correcto, el riesgo teórico de que se produzca un evento adverso es prácticamente nulo (19).

Los eventos adversos locales son los más frecuentes y menos severos.

Los eventos sistémicos son variados e incluyen fiebre, dolor muscular o articular, cefaleas, anorexia, convulsiones u otros síntomas relacionados con el SNC.

Los eventos alérgicos son infrecuentes y el más temido es la anafilaxia. Se presentan en menos de un caso cada medio millón de dosis.

Su presentación puede reducirse y minimizarse con una anamnesis correcta en busca de antecedentes alérgicos a algún componente de la vacuna o a dosis previas

Es muy importante que los eventos adversos se detecten con precocidad y se notifiquen. El Programa Oficial de Fármaco vigilancia (SEFV), tiene como objetivo recoger, evaluar y registrar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por el profesional sanitario y trata de identificar de forma precoz posibles riesgos asociados con el uso de medicamentos. El Sistema Español de Farmacovigilancia se basa en la implantación de la notificación voluntaria o espontánea de RA mediante la Tarjeta Amarilla. Debe ser cumplimentada por el profesional sanitario que sospecha una RA (18).

La persona que ha recibido una vacuna debe permanecer en observación durante 30 minutos para detectar "in situ" estos eventos adversos y en caso de gravedad, poder actuar inmediatamente. Es muy importante esta observación, pues las reacciones alérgicas, especialmente la anafilaxia, son las que se presentan más precozmente, y el tratamiento tardío o inadecuado puede finalizar con el fallecimiento de la persona afectada.

Todos los puntos de vacunación deberán disponer del material adecuado para el tratamiento de una reacción anafiláctica y el personal sanitario debe estar adiestrado en la actuación y tratamiento de esta reacción.

Anafilaxia

Podemos encontrar varias instauraciones:

- Formas sistémicas leves: prurito, sensación de calor, hormigueo, congestión y picor nasal, estornudos, lagrimeo y plenitud orofaríngea
- Formas moderadas: relacionadas con edema de vías respiratorias superiores y broncoespasmo, apareciendo dificultad respiratoria
- Formas sistémicas graves: edema laríngeo grave, broncoespasmo intenso, arritmias y colapso vascular, hipotensión, etc

Se debe establecer el diagnóstico diferencial con la reacción vasovagal/lipotimia, en la que suele producirse braquicardia e hipotensión transitoria. La crisis de broncoespasmo/asma puede confundir las manifestaciones anafilácticas.

El material necesario mínimo del que se debe disponer son: Fonendoscopio, esfigmomanómetro, jeringas y agujas, plano duro (RCP), adrenalina acuosa 1/1.000, bicarbonato sódico IM y atropina. Es recomendable disponer también de: equipo de oxigenoterapia, cánula de guedel, ambú, aspirador de secreciones, material de intubación, equipos de infusión, antihistamínicos y corticoesteroides.

Actuación ante una reacción anafiláctica:

- Colocar al paciente en posición de Trendelenburg.
- Mantener libres las vías respiratorias (aplicar oxígeno si se dispone).
- Administrar vía IM ó SC adrenalina 1/1.000 (0'01 cc./kg. sin superar 0,3 cc. en niños y 0,5 cc. en adultos) en la zona contralateral donde se aplicó la vacuna. Repetir cada 5-10 minutos si es necesario.
- Administrar antihistamínicos IM (Clorfeniramina 10-20 mg).
- En reacciones graves o recurrentes o en pacientes con asma, administrar Hidrocortisona 100-500 mg IM ó IV lento.
- En caso de shock o hipotensión, administrar líquidos IV.
- Puede ser útil la aplicación de un torniquete proximal para limitar la absorción del antígeno, liberándolo 1 minuto cada 3-5 para no comprometer la circulación arterial.
- En caso de parada cardiorrespiratoria, realizar RCP.

PREVENCIÓN DEL RIESGO BIOLÓGICO

Otro de los aspectos fundamentales en la buena praxis profesional y en la atención de calidad a los usuarios de sistemas sanitarios es la prevención de la infección nosocomial. Podemos encontrar dos partes diferenciadas: a) posibilidad de que nuestra actuación sea un foco de infección de la persona que atendemos, y b) la posibilidad de resultar infectados a partir de la fuente-paciente. Respecto a la primera, ya hemos mencionado en el apartado de la asepsia de la piel de todas aquellas medidas imprescindibles para prevenir esta posibilidad. En la segunda, nos debemos referir a los datos que aporta el Estudio y Seguimiento del Riesgo Biológico en el Personal Sanitario -Proyecto EPINETAC 1996-2002, de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (20).

Las infecciones de transmisión sérica son el riesgo laboral más importante y peligroso para los trabajadores de la salud. Son las inoculaciones accidentales las que generan mayor angustia y percepción de riesgo en el colectivo. El principal riesgo asociado a este tipo de accidentes es la probabilidad de transmisión sérica de tres microorganismos: virus de Hepatitis B (VHB), virus de la Hepatitis C (VHC) y virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

El colectivo profesional con mayor tasa de Exposiciones Ocupacionales Accidentales percutáneas ha sido el de enfermería (7,41 exposiciones por 100 matronas + 7,1 exposiciones por 100 enfermeras). El personal de enfermería declara el 46,3% de las exposiciones. Los pinchazos son el tipo de exposición percutánea más frecuente (86,1%). La mayoría de las exposiciones se localizan en las manos (93,55%). Las agujas huecas son el material más frecuentemente implicado (68,7%). Las agujas de jeringas desechables representan el 37,4% de los objetos causantes de inoculación.

Más del 62% de las exposiciones se producen tras la utilización de las agujas, por un desechado inmediato inadecuado. Así, estas exposiciones serían fácilmente prevenibles.

Por otro lado, en el 33,1% de las exposiciones, el trabajador sanitario no utilizaba guantes.

La actuación post-exposición dista de ser la correcta, pues en tan solo el 41,4% de los casos se actuó correctamente (lavado, sangrado, antisepsia). El 2,3% no realizó ninguna acción.

Además, siguen sin declararse un gran número de exposiciones, tanto de bajo como de alto riesgo, lo que nos viene a señalar que la percepción del riesgo por parte de los profesionales sanitarios dista de ser la adecuada.

Así pues, se debe continuar incidiendo en los aspectos fundamentales:

- Utilización de precauciones de barrera (lavado de manos, guantes, etc.).
- Correcto desechado de materiales punzo-cortantes.
- En caso de exposición, correcta actuación según protocolos.
- Sensibilización y mejora de la notificación de exposiciones.

Los punzantes se introducirán sin ninguna manipulación y se prestara especial atención a no volver a encapuchar las agujas, e introducir las cuidadosamente en recipientes de un solo uso especiales y cuya tapa esté dotada de un mecanismo adecuado de desactivación de los dispositivos dotados con elementos cortantes o punzantes insertados en forma de lanza o roscada (17).

Cada vez más esta extendiéndose la política del desechado completo del conjunto jeringa-aguja, pues el profesional tiende a separar la aguja de la jeringa con la mano para su segregación. De esta manera se evitaría este riesgo.

Los contenedores de material punzo-cortante deben situarse siempre en un lugar de fácil acceso inmediato, para facilitar al profesional su desechado automático. Los contenedores deben llenarse hasta 2/3 de su capacidad y nunca se deben efectuar maniobras para aumentar su capacidad. Hoy se disponen de contenedores de pequeño tamaño, adecuados para poderse trasladar fácilmente hasta el lugar donde se efectúe la inyección (domicilios, habitaciones, etc.).

Hay que recordar la sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Madrid, de 25 de mayo de 1995, que condena al

INSALUD a indemnizar a una trabajadora (enfermera), por el contagio del VIH como consecuencia de una EOA y en la que la trabajadora no disponía de un contenedor en la habitación de una paciente (21).

Otra cuestión a tratar es la responsabilidad del empresario como consecuencia de los accidentes biológicos que sufran los trabajadores (22). La Ley establece una serie de obligaciones de tipo organizativo y material, encaminadas a garantizar el derecho de los trabajadores a la protección de su salud e integridad. En su artículo 17, punto 2, la Ley insta al empresario a proporcionar a los trabajadores equipos de protección individual adecuados para el desempeño de sus funciones y velar para el uso efectivo de los mismos cuando, por la naturaleza de los trabajos realizados, sean necesarios. También en el artículo 29, punto 2, insta a los trabajadores a utilizar correctamente los medios y equipos de protección facilitados por el empresario, de acuerdo con las instrucciones recibidas de este.

Resumiendo estos apartados, podemos fijar que el empresario debe poner a disposición de los trabajadores los medios, formarlos en su utilización y el trabajador utilizarlos de forma correcta.

La tecnología sanitaria ha avanzado en los últimos años hasta el punto de disponer en el mercado en la actualidad de materiales con dispositivos de seguridad biológica que minimizan de forma efectiva el riesgo de exposición. Así se disponen de agujas con protección definitiva activable tras su uso y de jeringas con aguja retraible de forma automática tras su uso.

ALGUNOS ASPECTOS FORMATIVOS, LEGALES Y ÉTICOS RELACIONADOS CON LAS VACUNACIONES

La formación y actualización de conocimientos de todos los profesionales sanitarios implicados en el proceso vacunal es básica y primordial para la consecución de los objetivos planteados.

Los profesionales de enfermería son el grupo más numeroso y que mayor tiempo pasa con el paciente/cliente. Los pediatras y las enfermeras son los profesionales que más información transmiten a sus clientes, por lo que su formación en vacunología debe ser la más adecuada y actualizada.

Además, esta formación y tiempo empleado en la atención de los clientes, redundara en una mayor calidad en la atención y en un descenso significativo de los problemas relacionados con errores sanitarios y seguridad del paciente.

Needleman y colaboradores de la Harvard University han publicado en *N Engl J Med* (2002) un artículo sobre la calidad del cuidado en 799 hospitales de 11 estados. Los autores analizaron más de cinco millones de pacientes procedentes de medicina interna y más de un millón de cirugía en relación con indicadores de calidad asistencial (infecciones nosocomiales, prolongación de la estancia hospitalaria, complicaciones, sangrados, paro cardíaco, trombosis venosas...) (23).

El artículo concluye que el mejor cuidado hospitalario y por lo tanto el menor grado de error estaba asociado a mayor formación por parte del personal de Enfermería y al mayor número de horas de dedicación de la enfermera en el cuidado del paciente.

Es necesario adoptar medidas y buscar soluciones por parte de la administración sanitaria para que la información

actualizada y basada en la evidencia científica llegue de forma directa a los profesionales. Las burocracias administrativas juegan en contra de esta actualización en conocimientos.

Son varias las experiencias que últimamente contribuyen a refrendar esta afirmación. El caso de las niñas afectadas en la Comunidad Valenciana por convulsiones tras la administración de la segunda dosis de vacuna frente a papilomavirus, y que tantos artículos y comentarios suscito en los medios de comunicación no fue debidamente explicado (por falta de agilidad y comunicación directa) por las autoridades sanitarias a sus profesionales, contribuyendo a que la información que demandaban los padres de las niñas ya vacunadas y las que estaban pendientes de vacunarse a los sanitarios de confianza (su pediatra y su enfermera de pediatría), no fuera ágil y en muchas ocasiones distorsionada.

El segundo caso en el que nos podemos fijar es en la vacunación frente a la gripe pandémica. Los resultados de vacunación entre los trabajadores sanitarios fueron muy bajos en todas las CC.AA.

¿A qué es debido que los profesionales de sanitarios se vacunen tan poco? Además de ser un colectivo poco proclive a la vacunación propia (si que se vacuna a los hijos sin ningún tipo de restricción), la información circulante a través de medios de comunicación y modernas redes sociales (internet), han tenido más influencia que las oficiales y científicas. Sería muy interesante poder estudiar esta situación cara al futuro, pues estamos ante una demostración de que, o bien los sanitarios no han recibido la información científica directa desde sus administraciones sanitarias y sociedades científicas, o bien no han creído en ella.

Por otro lado, el código deontológico (24) de la enfermería española es claro en el aspecto de la formación de sus colegiados:

- Será responsabilidad de la Enfermera/o actualizar constantemente sus conocimientos personales, con el fin de evitar actuaciones que puedan ocasionar la pérdida de salud o de vida de las personas que atiende.
- La Enfermera/o será consciente de la necesidad de una permanente puesta al día mediante la educación continuada y el desarrollo del conjunto de conocimientos sobre los cuales se basa su ejercicio profesional.
- La Enfermera/o deberá valorar sus propias necesidades de aprendizaje, buscando los recursos apropiados y siendo capaz de autodirigir su propia formación.
- La Enfermera/o asume la responsabilidad de todas las decisiones que a nivel individual debe tomar en el ejercicio de su profesión.
- La Enfermera/o debe ejercer su profesión con responsabilidad y eficacia.
- La Enfermera/o no solamente estará preparada para practicar, sino que deberá poseer los conocimientos y habilidades científicas que la *lex artis* exige en cada momento a la Enfermera competente.

La *lex artis* es el conjunto de reglas y criterios que deben regir la actividad de un buen profesional, en nuestro caso, de un buen enfermero

¿Dónde se encuentran esas reglas?

- Normas jurídicas.
- Normas recogidas en textos de carácter no normativo (protocolos, códigos deontológicos...).
- Normas no escritas. El estado actual de los conocimientos. Así pues, se debe exigir esa puesta al día de conocimientos,

y no necesariamente por parte del empleador, sino por iniciativa de cada profesional.

La Ley de Ordenación de las profesiones sanitarias indica claramente: Los profesionales sanitarios tienen el deber de prestar una asistencia sanitaria técnica y profesional adecuada a las necesidades de salud de las personas que atienden, de acuerdo con el estado de desarrollo de los conocimientos científicos de cada momento y con los niveles de calidad y seguridad que se establecen en esta Ley y el resto de normas legales y deontológicas aplicables (25).

El último aspecto a tratar es el referido al consentimiento informado en la aplicación de las vacunas. Según la Ley 41/2002 (26), de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, nos define el consentimiento informado como “la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades, después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud”.

Artículo 8. *Consentimiento informado.*

1. Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez que, recibida la información prevista en el artículo 4, haya valorado las opciones propias del caso.
2. El consentimiento será verbal por regla general. Sin embargo, se prestará por escrito en los casos siguientes: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente.

Artículo 9. *Límites del consentimiento informado y consentimiento por representación.*

3. Se otorgará el consentimiento por representación en los siguientes supuestos:
 - c) Cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención. En este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene doce años cumplidos. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con dieciséis años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente.

Resumiendo los artículos de esta Ley, debemos siempre tener en cuenta:

- SIEMPRE se deberá informar de manera clara, veraz y comprensible para el paciente.
- El profesional sanitario que efectúa la actuación es responsable de esta información.
- Se debe solicitar el consentimiento de forma verbal, pero siempre se deberá dejar constancia escrita de este consentimiento (En la Historia Clínica, en el registro vacunal, en la Hoja de registros y atención de enfermería).

Por lo tanto, en una intervención enfermera relacionada con la administración de vacunas no sería necesario el consentimiento escrito, pero sí el verbal, y este deberá ser registrado en la hoja de registros de enfermería. Está contemplado en el

lenguaje enfermero estandarizado de intervenciones NIC, recogido como:

- Actividad 6530: Manejo de la inmunización / vacunación: control del estado de inmunización, facilitando el acceso a las inmunizaciones y suministro de vacunas para evitar enfermedades infecciosas.
- Actividad 653016: Procurar el consentimiento informado para la administración de vacunas.

Correspondencia: forcada_jos@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. **Burguete Ramón D.** *Aproximación a la gestión clínica. La variabilidad de la práctica enfermera. Reunión Valenciana de Enfermería en Terapia Intravenosa.* Libro de Ponencias (pendiente de publicación). Valencia 2004.
2. **Navarro Valdivielso L.** *Contribución de la Enfermera en el proceso de la inmunización. Actualización en vacunas.* III Jornada en La Safor. Gandia. Valencia. 2004.
3. **Álvarez Pasquín MJ, Gómez Marco JJ.** *Estrategias de Vacunación en Atención Primaria.* En: De Juanes Pardo JR, editor. Vacunaciones en el adulto. Guía y Recomendaciones. Segunda Edición. ASFORISP. Madrid. 2003; p. 296.
4. **Bernal González PJ, Navarro Alonso JA.** *Registros Vacunales.* En: De Arístegui Fernández J, editor. Vacunaciones en el niño: de la teoría a la práctica. Ciclo Editorial: Barcelona, 2004; p. 165-80.
5. **Picazo de la Garza JJ.** *Guía Práctica de Vacunaciones para Enfermería. Centro de Estudios Ciencias de la Salud.* Madrid. 2003; 125:130-85-112-113.
6. *Guía de Vacunaciones para Inmigrantes.* Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat. 2003. 77:79-94.
7. **Rodríguez-Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R.** *Vacuna Antigripal.* En: Salleras Sanmartí, LL. *Vacunaciones Preventivas. Principios e indicaciones.* 2ª edición. MASSON. Barcelona. 2003; p. 352
8. **Farjas Abadía, P.** et al. *Manual de Vacunaciones del Adulto.* Esteve. A Coruña. 2003; p. 21-5
9. **Arévalo JM, Arribas JL, Hernández MJ, Lizán M, Herruzo R.** *Guía de Utilización de antisépticos. Grupo de Trabajo sobre desinfectantes y antisépticos.* Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. http://www.sempsp.com/sempsp/index.php?option=com_content&view=article&id=65:guia-de-utilizacion-de-antisepticos-2001&catid=23:desinfeccion-e-higiene&Itemid=29
10. **Botella Dorta C.** *Administración parenteral de medicamentos: conceptos generales.* <http://www.fisterra.com/material/tecnicas/-parenteral/conceptos.asp>
11. **Zuckerman JN.** *Importancia de la inyección de vacunas en el músculo. Diferentes pacientes necesitan distintos tamaños de agujas.* BMJ 2000;321:1237-8.
12. **Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET.** *Intramuscular or intralipomatous injections?* N Engl J Med 1982;307:356-8.
13. **Arrazola Martínez MP, De Juanes Pardo JR.** *Recomendaciones Generales para la Administración de vacunas en el adulto.* En: De Juanes Pardo JR, editor. Vacunaciones en el adulto. Guía y Recomendaciones. Segunda Edición. ASFORISP. Madrid. 2003; p.90-3.
14. **Poland GA, Borrud A, Jacobson R, McDermott K, Wollan P, Brakke D, Charboneau JW.** *Determinación del pániculo adiposo deltoideo. Implicaciones para la selección de la longitud de la aguja en la inmunización de los adultos.* JAMA 1997;277:1709-11.
15. Ley 10/1998, de Residuos (BOE nº 96 de 22 de abril de 1998).
16. Real Decreto 952/1997, de 20 de junio, por el que se modifica el reglamento para la ejecución de la ley 20/1986, de 14 de mayo, básica de residuos tóxicos y peligrosos, aprobado mediante real decreto 833/1988, de 20 de julio.
17. **Arístegui Fernández J.** *Manual de Vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría.* Madrid. Edición 2001; p. 579-86
18. **Hernández-Sampelayo Matos T, Corretger Rauet JM, Calbo Torrecilla F.** *Farmacovigilancia. Teratogénesis y seguridad de las vacunas.* En: De Arístegui Fernández J, editor. Vacunaciones en el niño: de la teoría a la práctica. Ciclo Editorial. Bilbao. 2004; p. 144:7
19. **De Juanes Pardo JR, Domínguez Rojas V.** *Efectos adversos de las vacunas. Farmacovigilancia.* En: De Juanes Pardo JR, editor. Vacunaciones en el adulto. Guía y Recomendaciones. Segunda Edición. ASFORISP. Madrid, 2003; p.107-13.
20. **Arribas Llorente JL, Campins Martí M, Hernández Navarrete MJ,** editores. *Estudio y Seguimiento del Riesgo Biológico en el Personal Sanitario.* Proyecto EPINETAC 1996-2002. Grupo de Trabajo Epinetac. SEMPSPH. Madrid 2005.
21. **Gallego Riestra S.** *Accidentes Biológicos y Responsabilidades Legales.* En: Aranaz Andrés JM, Vitaller Burillo J. *De las Complicaciones y Efectos Adversos a la Gestión de los Riesgos de la Asistencia Sanitaria.* Generalitat Valenciana. Consellería de Sanidad. EVES 2004;217:218
22. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. http://www.boe.es/boe/consultas/bases_datos/doc.php?coleccion=iberlex&id=1995/24292
23. **Needleman J, Buerhaus P.** *Nurse staffing and patient safety. Current knowledge and implications for action.* Int. Journal for Quality in Health Care 2003;15:275-7.
24. Código deontológico de la Enfermería Española. http://www.ecs.enfermundi.com/fileadmin/Documentos_de_la_profesion/CO_DIGO_DEONTOLOGICO.pdf
25. LEY 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. http://www.boe.es/boe/consultas/bases_datos/-doc.php?coleccion=iberlex&id=2003/21340
26. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf

Capítulo 26

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DEL ADOLESCENTE Y ADULTO RECOMENDADO POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HIGIENE (actualización del año 2014)

L. Salleras (coordinador), J. M. Bayas, M. Campins, J. Castrodeza, A. Domínguez, V. Domínguez, P. Arrazola, J. Fernández-Crehuet, S. Fernández, J. A. Forcada, J. R. de Juanes, R. López-Gigosos, V. Pastor, M. C. Saenz¹

¹Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.

INTRODUCCIÓN

En la reunión constitutiva del Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) celebrada en Madrid el 23 de Septiembre de 2004 se acordó elaborar un calendario de vacunaciones para el adolescente y el adulto en el que se incluirían las vacunaciones que son de aplicación sistemática a este grupo de población, salvo en los casos de contraindicación individual. Sería el equivalente del calendario de vacunaciones infantiles en la edad adulta. También se acordó que el calendario sería actualizado periódicamente en función de los avances científicos que se fueran produciendo.

El primer calendario se elaboró el año 2005 y fue aprobado en el Congreso de la Sociedad que tuvo lugar en Córdoba dicho año (1).

En el año 2007 se actualizó la recomendación de vacunación frente a la tosferina con la vacuna dTpa (2, 3).

En el año 2009 se incluyó por primera vez la vacuna frente al papilomavirus humano en el calendario vacunal.

Por último, en el presente documento se hace de nuevo la puesta al día del consenso, incluyendo por primera vez la vacuna neumocócica conjugada 13-valente para adultos y la vacuna frente al herpes zóster (Tabla I).

CRITERIOS SEGUIDOS PARA LA ACTUALIZACIÓN DEL CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA POBLACIÓN ADULTA

Una vez registrada una vacuna para uso general en la población, la decisión de su inclusión o no en el calendario de vacunaciones sistemáticas de un país o región se basa, por lo general, en los siguientes criterios (4-6): a) carga de la enfermedad (morbilidad, mortalidad, letalidad, incapacidad) en el país o región, b) seguridad de la vacuna, c) eficacia protectora de la vacuna (valor protector en condiciones ideales de aplicación), medida mediante ensayos clínicos controlados, d) efectividad de la vacunación (valor protector en condiciones

rutinarias de aplicación en la población), medida mediante estudios epidemiológicos observacionales, e) eficiencia de la vacunación (coste-efectividad y coste-beneficio de la aplicación masiva de la vacuna) en la población del país en cuestión, y f) potencial teórico de eliminación-erradicación de la infección por la vacunación.

Los criterios b (seguridad de la vacuna), c (eficacia protectora de la vacuna) y f (potencial teórico de eliminación de la infección por la vacunación) son universales, no variando de una población a otra (6). Los demás criterios son específicos de cada población y explican el por qué los calendarios de vacunaciones sistemáticas no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada país o región (6).

Estos criterios establecidos inicialmente para las vacunas a incluir en los calendarios de vacunaciones de la población infantil son perfectamente aplicables para las vacunas a introducir en los calendarios de vacunaciones de la población adolescente y adulta. La única excepción sería el criterio f (potencial teórico de eliminación-erradicación de la infección por la vacunación), que es aplicable básicamente a las vacunas a incluir en los calendarios de vacunaciones infantiles.

Estos criterios fueron los seguidos por el Comité de expertos en vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene en la elección de las vacunas a incluir en el calendario de vacunaciones sistemáticas recomendado para los adultos españoles en el año 2005 (1). También lo fueron en la elaboración de la puesta al día del calendario en el año 2009 y para la elaboración de la recomendación del año 2014.

En relación con el primer punto, “carga de la enfermedad”, se han analizado los datos disponibles en nuestro país sobre morbilidad, mortalidad, letalidad y discapacidad de las diferentes enfermedades inmunoprevenibles que afectan a la población adolescente y adulta española. Para algunas enfermedades [gripe (14, 15), herpes zóster (16), enfermedad neumocócica (17), hepatitis B (18), hepatitis A (19) y cáncer de cuello de útero (20)], los datos disponibles muestran una

Tabla I. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto recomendado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. España 2014

VACUNA	GRUPO DE EDAD			
	12-14 años	15-49 años	50-64 años	≥ 65 años
Tétanos Difteria Tosferina	dTpa (1 sola dosis)	dTpa (1 dosis cada 10 años)	dTpa (1 dosis cada 10 años)	dTpa (1 dosis cada 10 años)
Neumocócica				13v- 23v (pauta secuencial)*
Meningocócica conjugada del serogrupo C	1 dosis			
Gripe			VAI (1 dosis anual)**	VAI (1 dosis anual)
Hepatitis B	3 dosis (0, 1-2, 4-6 meses)***			
Hepatitis A	2 dosis (0, 6-12 meses)***			
Varicela	2 dosis (0, 1-2 meses) (No vacunados y con historia de varicela negativa)	2 dosis (0, 1-2 meses) en personas con serología negativa		
Herpes zóster			(1 dosis)****	
Sarampión*** Rubéola Parotiditis	1 ó 2 dosis	1 ó 2 dosis		
Virus papiloma humano	2 dosis (0, 6 meses)*****	3 dosis (0, 1-2, 6 meses)*****		

*Administrar una dosis de vacuna conjugada 13 valente seguida de una dosis de vacuna polisacarida 23 valente con un intervalo mínimo de 2 meses.
 **Incorporar progresivamente la vacuna antigripal inactivada al grupo de edad de 50 a 64 años, comenzado por el de 60-64 años.
 ***Adolescentes no vacunados en la infancia.
 **** Priorizar en base a factores de riegos y coste-efectividad.
 *****Adolescentes y adultos nacidos después de 1966 sin antecedentes fiables de vacunación o de padecimiento de la enfermedad. El año de corte puede variar en alguna Comunidad Autónoma en función de la política de vacunación seguida.
 *****Sólo niñas. A ser posible aplicar en la escuela.
 *****Sólo mujeres.

importante carga de la enfermedad en la actualidad en España, que es susceptible de reducción mediante la vacunación sistemática. Para otras (difteria y polio, por ejemplo), la carga de la enfermedad es prácticamente inexistente en la actualidad gracias a la vacunación masiva de la población infantil (21). Sin embargo, hasta que no se consiga la erradicación a nivel mundial, las enfermedades que han sido eliminadas o que están prácticamente eliminadas en una comunidad pueden reintroducirse a partir de casos importados. Esto es lo que ha ocurrido con el sarampión y la rubéola, enfermedades de las que se han presentado importantes brotes en los últimos años en diversas Comunidades Autónomas (22-27). La inclusión de las vacunas frente a estas enfermedades en el calendario de vacunaciones del adulto forma parte de las estrategias para mantener la eliminación de la enfermedad. Por último, para algunas (tétanos,

tosferina y parotiditis), si bien se ha conseguido una importantísima reducción de su incidencia en los últimos años, todavía persiste una importante morbilidad en los lactantes, adolescentes y adultos jóvenes (tosferina) y ancianos (tétanos) (21). En este caso, las vacunas se han incluido para intentar reducir al máximo la morbilidad residual (21).

En cuanto al valor protector de la vacuna, las decisiones se han tomado en base a los resultados de los ensayos clínicos controlados llevados a cabo para evaluar su eficacia protectora (28). Sólo cuando éstos no han existido, como es el caso de las vacunas comercializadas hace ya muchos años (difteria, tétanos) se han valorado los resultados de los estudios observacionales que han evaluado la efectividad de la vacunación en condiciones rutinarias de aplicación a la población o los de los estudios descriptivos que han evaluado el impacto de los

programas vacunales en la población (28). En una vacuna, la neumocócica 23-valente, la decisión se ha tomado en base a los resultados de los estudios observacionales de evaluación de la efectividad, al considerar que, por problemas metodológicos, los ensayos clínicos controlados no han aportado conclusiones válidas sobre su valor protector (29). En otra vacuna, la neumocócica conjugada 13-valente, las recomendaciones se han formulado en base a los resultados del ensayo clínico controlado que se ha realizado en Holanda (30).

VACUNAS INCLUIDAS EN EL CALENDARIO DE VACUNACIONES PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS

En la Tabla I se presenta el calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto recomendado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (actualización del año 2014).

Vacunación frente al tétanos, difteria y tosferina

Para dar respuesta a la reciente situación de hiperendemia de tos ferina que afecta principalmente a los lactantes en los primeros meses de la vida, en este apartado una novedad importante es la recomendación de la administración de una dosis de vacuna dTpa en las mujeres embarazadas con el objetivo de que la madre transfiera anticuerpos que protejan al recién nacido durante los dos primeros meses de vida, que es cuando el riesgo de complicaciones graves y muerte es mayor. La administración de dicha dosis puede hacerse en cualquier momento del embarazo, pero siempre después de la semana 20 de gestación para minimizar el riesgo de reacciones adversas. Se recomienda que se administre entre las semanas 27 y 36 del embarazo. Dado que la inmunidad vacunal disminuye de forma rápida a lo largo del tiempo, se recomienda revacunar en cada embarazo. Esta estrategia deberá complementarse con la estrategia del nido (vacunación de los contactos familiares del recién nacido y de los profesionales sanitarios que puedan entrar en contacto con recién nacidos y lactantes).

Se ha ratificado la recomendación de la incorporación en el calendario infantil de vacunaciones de la vacuna de la tosferina acelular a los 13-14 años de edad, recomendándose la utilización de la vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos, tosferina acelular o dTpa) en sustitución de la vacuna Td utilizada anteriormente en este grupo de edad (1). Esta recomendación se justifica por la necesidad de proteger a los adolescentes y adultos jóvenes frente a la tosferina, de incidencia creciente en este colectivo en nuestro país. Con ello se pretende, además, prevenir que los adultos jóvenes en contacto con niños, principalmente, los padres, contraigan la enfermedad y se constituyan en fuente de infección para sus hijos (31-33).

Por otro lado, se ha recomendado la sustitución en todos los adultos, incluidos los adultos mayores de 65 años de la primera dosis "booster" decenal de Td por la vacuna dTpa.

En el caso de la tosferina esta recomendación se justifica en la duración de la inmunidad vacunal frente a esta enfermedad, que es de sólo 5-7 años. De ahí la necesidad de la vacunación con dTpa en la dosis de recuerdo a los 13-14 años, o en la edad adulta joven, ya que muchos casos de tosferina del lactante tienen su origen en casos de tosferina de sus progenitores, que muchas veces ignoran que padecen esta enfermedad (2, 3). En el caso de adultos no vacunados previamente, puesto que la

vacuna dTpa no está autorizada para primovacunación, sino sólo para dosis de recuerdo, el esquema vacunal que se recomienda es la sustitución de una de las 3 dosis (0, 1, 6-12 meses) por la vacuna dTpa.

En relación con la vacuna antitetánica, algunos autores han recomendado aumentar los intervalos entre las dosis "booster" en los adultos, con el argumento de que ocurren muy pocos casos entre las personas que han recibido una inmunización primaria durante la edad infantil con un mínimo de tres dosis y hasta un total de cinco dosis, y que en estos casos las muertes son excepcionales (34-36). También aducen que con ello se evitarían las situaciones de hiperinmunización, consecuencia de la profilaxis postexposición frente a heridas repetidas de forma indiscriminada y que comportan una mayor reactividad de las sucesivas dosis administradas (35). Estos argumentos fueron defendidos por Gardner (34) en Estados Unidos hace unos años, pero no han encontrado respuesta en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), que siguen recomendando la revacunación decenal (37-39). Lo justifican en que se han publicado casos graves de tétanos en personas que han recibido las tres dosis de la inmunización primaria (40-47), y en que las encuestas seroepidemiológicas han demostrado que a pesar de que desde hace 40 años se recomienda la revacunación decenal con vacuna Td, el 20% de la población de Estados Unidos de 40 a 49 años está desprotegida frente al tétanos y que en las personas de 70 años este porcentaje llega al 70% (48). Se da la circunstancia, además, de que la mayoría de casos de tétanos se dan en la población de edad avanzada (40).

En España esta polémica ha ocurrido como consecuencia del desabastecimiento de la vacuna Td ocurrido en los últimos años. De hecho, un reciente documento del Ministerio de Sanidad recomienda claramente la reducción del número de dosis "booster" en la edad adulta (49).

El Comité ha analizado a fondo estos puntos y ha recomendado mantener la vacunación decenal durante toda la vida adulta con la vacuna dTpa. El principal argumento es que en España todavía una importante proporción de la población adulta y anciana está desprotegida frente al tétanos. Las encuestas seroepidemiológicas han mostrado que la población infantil y adolescente está bien protegida. En cambio, en la población adulta la situación es claramente mejorable (50-52). Por ejemplo, en Cataluña el 37% de los varones de más de 55 años y el 55% de las mujeres de la misma edad carecen de anticuerpos protectores (52). Además, si bien la incidencia de la enfermedad ha disminuido de forma importante en los últimos años (se ha pasado de unos 90 casos anuales a principios de los años 80 del pasado siglo a menos de 10 en la actualidad y las muertes se han reducido de unas 70 a menos de 5 al año), todavía queda una morbilidad y mortalidad residual que se concentra sobre todo en las personas mayores (53).

El Comité considera fundamental que los adultos que no hayan recibido una pauta completa de inmunización primaria, la reciban en el primer contacto que tengan con el sistema sanitario y, de forma preferente, en la atención primaria. Hay que tener presente que es improbable que los nacidos antes de 1964 la hayan recibido. En relación con este punto, el Comité hace especial énfasis en la recomendación de utilizar pautas diferentes según la edad en que se aplica la vacuna por primera vez a las personas adultas con antecedente de vacunación desconocido. En los adultos de menos de 45 años, nacidos después de la puesta en marcha en España de los programas de vacunaciones sistemáticas de la población infantil, se

considera que una sola dosis es suficiente (54, 55). En las personas de más de 45 años (sobre todo en hombres que no hayan realizado el servicio militar y en mujeres), se considera que se debe aplicar una pauta vacunal completa (3 dosis a los 0, 1, 6-12 meses) para que queden correctamente inmunizados (54, 55). En ambos colectivos se seguirá con 1 dosis cada diez años durante toda la vida adulta con la vacuna dTpa (54, 55).

Una última consideración que justifica el establecimiento de la revacunación decenal de los adultos con la vacuna dTpa en España, es que la inmunidad frente al bacilo diftérico disminuye más rápidamente que la antitetánica en ausencia de revacunación (56, 57). La mejor prueba de ello es que en los países, como Estados Unidos, donde desde hace más de 40 años se revacuna con la vacuna Td, la prevalencia de anticuerpos antidiftéricos es mucho más baja que la de antitetánicos en un mismo grupo de edad (56, 57).

Muchos expertos opinan que la elevada incidencia de casos de difteria ocurridos en la población adulta rusa en la epidemia de los años 90, fue debida en gran parte a la caída de la inmunidad por ausencia de revacunaciones periódicas en la edad adulta (58, 59). La mayoría de la población adulta había recibido la inmunización primaria durante la edad infantil y aunque los anticuerpos habían desaparecido la administración de una sola dosis “booster” devolvió la inmunidad antidiftérica a niveles protectores. De hecho, la administración de una sola dosis “booster” a todos los grupos de edad condujo al control rápido de la epidemia (58, 59). La experiencia adquirida con esta epidemia sugiere la necesidad de la administración de dosis “booster” decenales durante toda la vida adulta para mantener la inmunidad y evitar la introducción y difusión de bacilos diftéricos toxigénicos en la población. Los CDC recomiendan encarecidamente esta estrategia (39).

En España, la difteria ha sido eliminada hace más de 30 años. Pero los bajos niveles de protección inmunitaria mostrados por las encuestas seroepidemiológicas hacen recomendable la estrategia de las revacunaciones decenales con dTpa (60).

Vacunas neumocócicas polisacárida 23-valente y conjugada 13-valente

Desde su comercialización hace más de 30 años, los CDC vienen recomendando la vacunación antineumocócica 23-valente de las personas de 65 o más años y de los mayores de 2 años con factores o condiciones de riesgo de padecer enfermedad neumocócica (61). El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) y los CDC consideran que la evidencia científica disponible de efectividad de la vacunación en las formas invasoras derivada de estudios epidemiológicos observacionales es suficiente para recomendar la aplicación de la vacuna a estos grupos de población (61).

Recomendaciones parecidas han sido formuladas por la *US Preventive Service Task Force* (62) y por la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* (grado A de evidencia) (63) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (64-67).

En sus recomendaciones del año 2010 la ACIP añadió a los pacientes asmáticos y a los fumadores como grupos de riesgo a vacunar (68).

En el año 2012, además de recomendar la vacunación sistemática con la vacuna polisacárida 23-valente de las personas de 65 o más años, ha formulado nuevas recomendaciones para la

vacunación con las vacunas polisacáridas 23-valente y 13-valente de los pacientes inmunodeprimidos (69). El ACIP ha considerado que la eficacia protectora de la vacuna 23-valente en pacientes inmunodeprimidos todavía no ha sido probada (70) y que un ensayo clínico efectuado en África en pacientes con SIDA ha probado el efecto protector de la vacuna 13-valente en estos pacientes (71). Con el fin de aprovechar el efecto potenciador de ambas vacunas administradas de forma secuencial (primera dosis 13-valente, seguida de una dosis de 23-valente a los dos meses) y de beneficiarse de la mayor cobertura de serotipos de la segunda, ha recomendado la administración de estas dos vacunas en los pacientes inmunodeprimidos, los asplénicos y en los inmunocompetentes con pérdida de líquido cefalorraquídeo o sometidos a implantes cocleares. Ha recomendado también vacunar con la 23-valente a los demás grupos de riesgo y revacunar con esta vacuna a los 5 años de la primera dosis a los inmunodeprimidos y a las personas con asplenia orgánica o funcional. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha resuelto financiar las indicaciones para estos grupos de riesgo en la línea de lo recomendado por el ACIP (72).

Dos grupos de expertos de sociedades científicas españolas (73, 74) han formulado recientemente recomendaciones semejantes para los pacientes inmunodeprimidos. También han recomendado ampliar esta recomendación a pacientes no inmunodeprimidos afectados por condiciones crónicas de riesgo. Estas últimas recomendaciones se hacen bajo criterio médico y por prescripción médica individual.

El año 2014, en su último informe, ha recomendado vacunar de forma sistemática a las personas de 65 o más años con la pauta secuencial 13-valente y 23-valente. El objetivo es que las personas mayores se beneficien de las sinergias entre ambas vacunas aplicadas de acuerdo con esta pauta (75).

Las recomendaciones actuales de aplicación de la vacuna antineumocócica 23-valente se basan en los resultados de los estudios observacionales que han demostrado que la vacunación es efectiva en la prevención de las formas invasoras de la enfermedad neumocócica.

A diferencia de la protección frente a la enfermedad invasora, la evidencia científica disponible del papel protector de la vacuna neumocócica polisacárida frente a las neumonías es todavía insuficiente, lo mismo que la evidencia de protección frente a las infecciones neumocócicas en pacientes inmunodeprimidos.

Dado que por motivos éticos y prácticos no es previsible la realización de nuevos ensayos clínicos controlados, habrá que recurrir a la realización de nuevos estudios observacionales para evaluar el valor protector de la vacunación frente a las neumonías. El tamaño de muestra necesario para los estudios de cohortes es tan grande como para los ensayos clínicos; lo más sencillo sería la realización de estudios de casos y controles.

Los resultados de éstos, si son positivos, no modificarán la política vacunal a seguir con esta vacuna. La efectividad frente a las formas invasoras se considera probada, por lo que la vacunación se justifica ampliamente sólo con este efecto protector. Si además se acaba probando un efecto protector frente a las neumonías, el impacto potencial de la vacunación se incrementará de forma importante y la eficiencia de los programas de vacunación mejorará en la misma medida.

Siguiendo las recomendaciones del ACIP, la SEMPSPH recomienda vacunar a todas las personas de más de 65 años con la pauta secuencial ya aplicada a los inmunodeprimidos (vacuna 13-valente – vacuna 23-valente). De acuerdo con las

mismas recomendaciones, se considera que la administración secuencial de la vacuna 13-valente y 23-valente en este orden, puede potenciar el efecto protector de ambas vacunas en los pacientes inmunodeprimidos.

Además, de acuerdo con las recomendaciones de dos grupos de sociedades científicas españolas (73, 74), se considera adecuada la extensión de la vacunación secuencial a los pacientes de más de 2 años con condiciones de riesgo no inmunodeprimidos, bajo indicación y prescripción individual del médico asistencial.

En cualquier caso, la vacuna 13-valente siempre deberá administrarse en primer lugar. En España, la vacuna 23-valente se viene aplicando desde hace años a los grupos de riesgo de la población adulta y a las personas de más de 65 años. En el caso de tener que vacunar con la vacuna 13-valente a un paciente que ya ha recibido la 23-valente, se recomienda esperar un mínimo de 1 año antes de administrar la dosis de 13-valente (Figura 1).

Vacunación frente a la enfermedad meningocócica

La enfermedad meningocócica ha sido un importante problema de salud pública en España durante los últimos 60 años, habiéndose producido situaciones de hiperendemia y brotes epidémicos ocasionados por los diferentes serogrupos

de meningococo (76, 77). En la segunda mitad de los años 40 y en la primera mitad de los 60 del pasado siglo hubo situaciones de hiperendemia con elevada incidencia (\approx 5 por 100.000) y letalidad (15-20%) e importante alarma social. El serogrupo A era entonces el predominante. En los años posteriores ocurrieron importantes brotes epidémicos en 1963 (con un pico de 10 por 100.000) y en 1980 (con un pico de 17 por 100.000) e importante alarma social. El serogrupo B sustituyó progresivamente al serogrupo A y pasó a ser el más importante en el brote de 1980. Por último, en el año 1997 se produjo una situación de hiperendemia con menor incidencia que en la anterior (pico de 5 por 100.000 en 1979), producida principalmente por el serogrupo C (76, 77).

Como respuesta a esta última situación se procedió a vacunar con la vacuna meningocócica C polisacárida en la mayoría de las Comunidades Autónomas (78, 79). Se hizo una vacunación masiva de los niños y jóvenes de 1 a 19 años con el fin de controlar la situación. Los resultados a corto plazo fueron positivos, observándose una importante reducción de la incidencia de la enfermedad en las Comunidades Autónomas que vacunaron, pero no en las que no vacunaron (78, 79). En 2001, al disponer de la vacuna meningocócica C conjugada se decidió incluir esta vacuna en el calendario vacunal en todas las Comunidades Autónomas con tres dosis de vacuna (2, 4 y 6 meses) (80). En el año 2006 se decidió reducir a 2 las dosis administradas en el primer año de vida (2, 4 meses) e introducir una dosis de refuerzo en el segundo año a los 15-18 meses (80).

Como consecuencia de la vacunación universal, la incidencia de enfermedad meningocócica por el serogrupo C ha disminuido considerablemente en España, aunque queda una cierta morbilidad residual (unos 60 casos y unas 10 defunciones al año) (81-84).

En esta enfermedad, como en todas las infecciones de transmisión respiratoria con período de incubación corto, la protección en los individuos expuestos que han entrado en contacto con el germen se debe casi exclusivamente a la inmunidad humoral, es decir, a la presencia de anticuerpos con niveles protectores en el suero. Aunque existe memoria inmunológica importante en los vacunados, ésta no tiene tiempo de actuar en caso de exposición a la bacteria, dado el corto período de incubación de la enfermedad (83-85). De ahí que ocurran casos en individuos vacunados en los que los anticuerpos protectores han desaparecido del suero con el transcurso de los años (85). De hecho, algunos estudios consideran que el número de casos de enfermedad meningocócica no es mayor debido a que existe una importante inmunidad de grupo en las poblaciones que han introducido la vacunación universal y vacunan a los niños en el primer y segundo año de la vida (86).

El hecho de que exista una cierta incidencia residual de la enfermedad meningocócica producida por el serogrupo C en España, aconseja extremar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, analizar la situación inmunitaria de los casos ocurridos y modificar, en su caso, la estrategia vacunal (87-89).

El mayor número de casos se da en el primer año de la vida y en los niños de 1 a 4 años de edad (79). El tercer grupo de edad en incidencia es el de los adolescentes. El grupo de vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene ha analizado este tema en el Consenso del año 2014 y se inclina por incorporar una dosis "booster" en los adolescentes. Con el fin de no incrementar el número total

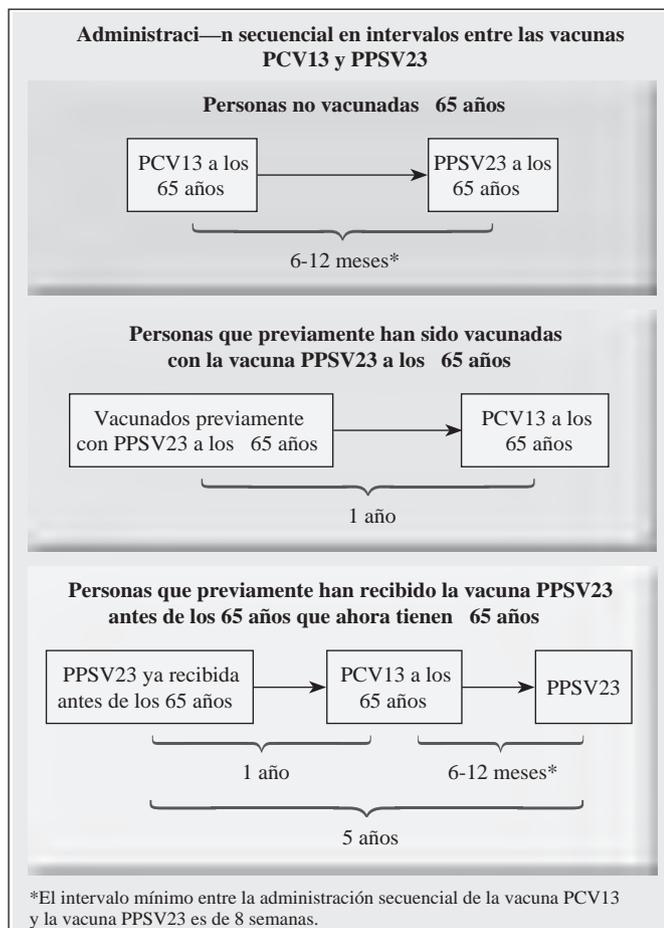


Figura 1. Recomendaciones de vacunación con la vacuna antineumocócica en las personas de 64 o más años.

de dosis y no elevar el gasto sanitario, se considera que el calendario de 1 dosis a los 2-3 meses de vida, otra a los 15-18 meses y otra en la adolescencia a los 11-12 años sería la estrategia ideal, ya que algunos estudios han demostrado que una sola dosis a los 2 meses de edad proporciona suficientes anticuerpos protectores frente a la enfermedad durante el primer año de vida (90-94). Esta estrategia, aunque está aprobada por el Consejo Interterritorial, ha sido aplazada hasta que se modifiquen las correspondientes fichas técnicas de las vacunas comercializadas.

Los serogrupos W e Y, emergentes en Estados Unidos y Sudamérica, son minoritarios en España, igual que el serogrupo A, endémico en África y el serogrupo X, que está emergiendo en el área subsahariana de África. La reciente comercialización en nuestro país de vacunas conjugadas frente a los serogrupos A, C, W e Y permite la prevención de casos procedentes de las áreas endémicas, recomendando esta vacunación a los viajeros a dichas zonas geográficas, incluidos los inmigrantes residentes en España procedentes de dichas áreas y que se desplazan a su país de origen para visitar a sus familiares o de vacaciones (95, 96). Al igual que las vacunas conjugadas frente al serogrupo C, se cree que las vacunas tetravalentes conjugadas reducen sustancialmente la probabilidad de ser portador de meningococos de los serogrupos ACWY, por lo que los viajeros vacunados que retornan a España desde zonas de riesgo tendrán menor probabilidad de ser fuente de infección para su entorno.

En conclusión, el Comité recomienda: 1) extremar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, analizando la situación inmunitaria de todos y cada uno de los casos ocurridos en España; 2) considerar la modificación del calendario vacunal infantil sin incremento de coste, adoptando la estrategia de tres dosis a los 2-3 meses, 15-18 meses y 11-12 años; 3) recomendar la administración de dosis de recuerdo de los 11-12 años en las escuelas con el fin de obtener elevadas coberturas en los adolescentes; 4) vacunar con la vacuna tetravalente conjugada (A, C, W e Y) a los viajeros que se desplazan a zonas de riesgo, incluidos los inmigrantes residentes en España procedentes de dichas áreas que se desplazan a su país de origen para visitar a sus familiares o de vacaciones.

Para Europa y para España la principal novedad en la prevención de la enfermedad meningocócica es la nueva vacuna frente al serogrupo B Bexsero® (vacuna "4CMenB") del laboratorio Novartis, cuya comercialización ha sido aprobada recientemente por la *European Medicines Agency* (EMA) (91-93).

El grupo de vacunas de Novartis (Siena) liderado por Rappuoli ha sido pionero en el desarrollo de una nueva tecnología de fabricación de vacunas denominada "vacunología inversa". A diferencia de las tecnologías clásicas que fabrican las vacunas a partir del microorganismo (que se cultiva y atenúa o inactiva), o de sus fracciones o subunidades antigénicas inactivadas, la vacunología inversa parte del genoma y a través de una serie de etapas sucesivas identifica las principales proteínas situadas en la superficie del germen o secretadas. Una vez expresadas por recombinación genética en *Escherichia coli* se puede estudiar su inmunogenicidad en ratones y/o humanos para elegir a las que inducen anticuerpos bactericidas frente a la bacteria y candidatas para fabricar la vacuna.

En el caso del meningococo B se seleccionaron 5 antígenos que reunían las características de priorización, tres principales (GNA 1870 después denominado fHBp, GNA 1832 o NHBA y GNA 1994 o Nad A) y dos secundarios que sólo confirieron protección en alguno de los ensayos (GNA 2091 Y GNA 1030). Posteriormente, 4 de los antígenos se combinaron en 2 proteínas fusionadas para facilitar la fabricación de la vacuna (NHBA+ GNA 1030 y GNA 2091+ fHBp). En total, la vacuna incluyó 2 proteínas fusionadas y una libre obtenidas por recombinación genética a partir de los genes que los codifican identificados por vacunología inversa. Posteriormente, con el objeto de incrementar la cobertura vacunal frente a las cepas patógenas circulantes se decidió añadir la vacuna MeNZ utilizada para el control de la epidemia de Nueva Zelanda.

La vacuna 4CMenB ha demostrado ser inmunógena en estudios efectuados en adultos, adolescentes y niños. Su cobertura frente a las cepas patógenas del serogrupo B causantes de enfermedad meningocócica invasora en cinco países de Europa ha sido del 78%. En España, la cobertura fue algo menor, del 69%, probablemente por la diferencia entre los complejos clonales circulantes en nuestro país y los de países del centro de Europa. No obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que podemos estimar en un 70% las cepas que previsiblemente serán cubiertas por la vacuna en nuestro país.

El serogrupo B es el predominante en la actualidad en España. La disponibilidad de la nueva vacuna meningocócica del serogrupo B de 4 componentes, abre la puerta al control definitivo de la enfermedad meningocócica en nuestro país, si bien la calificación de la vacuna como de uso hospitalario limita mucho sus posibilidades de utilización. En cualquier caso, deberá extremarse la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, vacunar a las personas de los grupos de riesgo y controlar los brotes que puedan producirse en guarderías y escuelas mediante la vacuna. De todas formas, la experiencia demuestra que sólo la vacunación masiva de la población infantil podrá controlar definitivamente la enfermedad, por lo que el objetivo a conseguir, cuando sea posible, es la incorporación de la vacuna al calendario de vacunaciones sistemáticas.

Vacuna frente a gripe

En este capítulo el Comité se ratifica en las recomendaciones efectuadas el año 2009. La principal novedad en este apartado en el calendario del año 2005 fue la recomendación de la vacunación sistemática anual para el grupo de edad de 50 a 64 años (1). Esta recomendación se justifica por la elevada prevalencia de personas con condiciones médicas en las que está indicada la vacunación en este grupo de edad en nuestro país (alrededor del 40%) (97-99). Dado que las coberturas vacunales son más elevadas cuando la indicación de la vacunación antigripal se establece en función de la edad que cuando se hace en función de la pertenencia a grupos de riesgo, esta estrategia pretende aumentar indirectamente la cobertura vacunal de la población en riesgo de este grupo de edad (97-100). No hay que olvidar, además, que a partir de los 50 años se incrementan ya de forma importante las hospitalizaciones y muertes por complicaciones de la gripe (101, 102). También se han tenido presentes los resultados de varios estudios experimentales y observacionales que han demostrado que la

vacunación de las personas de 50 a 64 años de edad proporciona importantes beneficios de salud y económicos, tanto al individuo como a la sociedad (103-106). Un último argumento a favor de la decisión está en la línea del utilizado en Ontario para establecer la vacunación antigripal de toda la población, infantil y adulta (107, 108): cuanto mayor sea la proporción de la población vacunada anualmente en los períodos interpandémicos, más fácil será lograr coberturas elevadas en caso de la eclosión de una pandemia (107).

Por último, el Comité considera que en los grupos de población en riesgo en los que la inmunogenicidad de las vacunas inactivadas clásicas no es óptima, las vacunas de inmunogenicidad incrementada comercializadas en nuestro país [vacuna adyuvada con MF59 para las personas de 65 o más años (109), y las vacunas intradérmicas (110)] constituyen una alternativa para lograr mejores niveles de protección en estos colectivos.

En las temporadas gripales en las que se prevea la circulación intensa del virus B se considerara priorizar la vacuna anti gripal tetravalente.

Vacuna frente a hepatitis B

En este apartado no se produce ninguna novedad en relación con el calendario aprobado el año 2005.

Se recomienda continuar con la vacunación sistemática frente a la hepatitis B de los preadolescentes de 12 años en las escuelas, en tanto no alcancen los 12 años de edad los niños de la primera cohorte vacunada durante el primer año de vida, lo cual variará en las diferentes Comunidades Autónomas (1).

En su momento, la recomendación se justificó por la importante carga de la enfermedad en la población adolescente y adulta (tasas de incidencia de entre 20 y 30 por 100.000 habitantes y tasas de prevalencia de portadores crónicos de HBsAg del 1% en España en la época prevacunal) (18, 111), por los elevados niveles de eficacia protectora de la vacuna (112-115) y por el gran impacto ocasionado por los programas masivos de vacunación antihepatitis B en los países en los que se han implantado (116-118). En la mayoría de las Comunidades Autónomas la vacunación se aplicó en las escuelas en forma de programa de salud pública, ya que éste es el único ámbito en el que se pueden lograr elevadas coberturas vacunales en los preadolescentes (119).

Se recomienda aplicar 3 dosis de vacuna a los 0-1 y 6 meses. Se aconseja administrar las dos primeras dosis durante el primer trimestre del curso escolar y la tercera durante el tercer trimestre.

El impacto de los programas de vacunaciones ha sido muy importante y en la actualidad las tasas de incidencia en nuestro país son relativamente bajas (119). No se recomienda la aplicación de dosis *booster* durante la vida adulta, ya que la memoria inmunológica es muy potente y protege frente a la exposición al virus, incluso si los anticuerpos han desaparecido (120).

Se recomienda la vacunación de las personas no vacunadas que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos de riesgo: a) heterosexuales promiscuos; b) hombres que practican sexo con hombres; c) personal sanitario; d) pacientes atendidos con motivo de infecciones de transmisión sexual; e) personas diabéticas; f) personas con insuficiencia renal, incluyendo las que reciben hemodiálisis; g) personas con infección por VIH; h) personas con hepatopatía crónica; i) contactos domésticos

y parejas sexuales de personas portadoras de HBsAg; j) personal e internos de centros para personas disminuidas mentalmente; k) personas usuarias de drogas por vía parenteral; y l) viajeros internacionales a países con elevada prevalencia o prevalencia intermedia de infección crónica.

Vacuna frente a hepatitis A

En este punto, el Comité se ha ratificado en la recomendación efectuada el año 2005 de incorporar la vacunación frente a la hepatitis A en el calendario de vacunaciones sistemáticas con la pauta de dos dosis (0 y 6-12 meses) (1).

La carga de la enfermedad, el previsible desplazamiento de la afección en el futuro hacia la edad adulta cuando la mayoría de las infecciones son clínicamente aparentes y cursan con mayor gravedad, y los óptimos niveles de protección conferidos por las actuales vacunas inactivadas, justifican ampliamente esta recomendación.

Como en la hepatitis B, la vacunación de los grupos de riesgo de la población adulta (cuidadoras de guarderías, viajeros internacionales, varones que practican el sexo con personas de su mismo género, etc.) sólo permitiría prevenir un pequeño porcentaje de la carga de esta enfermedad en nuestro país (111). Sólo la vacunación universal de la población puede conducir al control efectivo de esta enfermedad (121).

Aunque continúa siendo importante, en los últimos años se ha producido un cierto descenso en la morbilidad declarada por hepatitis A en España (tasa de 1,55 por 100.000 habitantes en el año 2011) (122), probablemente como consecuencia de la importante mejora experimentada por la situación higiénica sanitaria del país (19). Paralelamente, las encuestas seroepidemiológicas han puesto de manifiesto un incremento continuado en la proporción de adolescentes y adultos jóvenes susceptibles a la enfermedad (123-125). En estas edades, a diferencia de la edad infantil en la que la mayoría de las infecciones son asintomáticas, la mayoría de infecciones suelen ser clínicamente aparentes. Aunque los casos suelen evolucionar favorablemente, la enfermedad puede recidivar (8-10% de los casos), evolucionar de forma fulminante e incluso ocasionar la muerte (letalidad del 0,3% en el grupo de 15 a 39 años y del 2,1% en el de 40 o más años), ocasionando una importante carga de ingresos hospitalarios (126, 127).

Por otro lado, los ensayos clínicos controlados efectuados han demostrado elevados niveles de eficacia protectora de la vacuna, cercanos al 100% (128, 129). Los estudios observacionales han dado resultados semejantes de la vacunación (130).

Por último, en aquellas áreas geográficas en las que se ha incorporado la vacuna al calendario vacunal, el impacto ha sido muy grande, produciéndose un importante descenso en la incidencia de la enfermedad en las cohortes vacunadas y un descenso menor, en los no vacunados, debido, probablemente, a la inmunidad de grupo proporcionada por la vacunación (131).

Rodríguez et al (132) han comparado recientemente la evolución de la incidencia de la hepatitis A en las Comunidades Autónomas de España que han incorporado la vacuna al calendario vacunal (Cataluña, Ceuta y Melilla) con la observada en las demás Comunidades Autónomas. El resultado es claramente favorable a las primeras y confirma los resultados publicados anteriormente sobre la efectividad e impacto de la vacunación en Cataluña (130, 133).

Los resultados obtenidos en España son similares a los observados en los países que han introducido la vacuna frente a la hepatitis A en el calendario de vacunaciones sistemáticas (131): Estados Unidos (al comienzo sólo en los estados con incidencia superior a la media y después en todos los estados) (134-140), Israel (141, 142), Australia (North Queensland) (143) e Italia (Puglia) (144).

Estos resultados señalan la necesidad de considerar la introducción de la vacunación universal de la población infantil frente a la hepatitis A en nuestro país (145, 146).

La estrategia más eficiente sería la vacunación combinada frente a hepatitis A y B de los preadolescentes en las escuelas (147). Sin embargo, la elevada incidencia de brotes en guarderías y escuelas ocurridos en diferentes regiones de España en los últimos años y la prevista interrupción de la vacunación frente a hepatitis B en los adolescentes cuando las cohortes vacunadas en el primer año de la vida alcancen los 12 años de edad, hace aconsejable considerar la vacunación en el segundo año de la vida con la vacuna monovalente frente a hepatitis A, aunque el coste de la intervención sea más elevado (140, 143, 146). En Israel, la vacunación masiva de los preescolares ha terminado con los brotes que habitualmente se producían en las escuelas de este país (148).

Además, la vacuna está recomendada a los siguientes grupos de riesgo: a) varones homosexuales; b) personas usuarias de drogas; c) personas que trabajan con primates no humanos; d) personas con hepatopatías crónicas y personas que reciben derivados hemáticos; e) personas que prevén contacto estrecho durante los primeros dos meses de la llegada con un niño adoptado cuyo país de origen tiene endemicidad elevada o intermedia y f) viajeros internacionales.

No se recomienda la revacunación. Se considera que la memoria inmunológica generada por la vacunación protege a los expuestos al virus, aunque los anticuerpos hayan desaparecido (149).

Vacuna frente a varicela

La varicela es una enfermedad por lo general de carácter leve en la edad infantil. En ausencia de vacunación, la padece prácticamente el 100% de la población (150).

La mayoría de casos ocurren durante la infancia, aunque un pequeño porcentaje ocurre durante la edad adulta, momento en el que es mayor el riesgo de complicaciones y muertes por la enfermedad. Las encuestas seroepidemiológicas han puesto de manifiesto un vacío de inmunidad de alrededor del 5% en el grupo de edad de 15 a 34 años, que desaparece a partir de los 35 años, lo que es indicativo de que un pequeño aunque significativo porcentaje de casos de la enfermedad, ocurre en la edad adulta, período en el que son más frecuentes las complicaciones (151, 152). De hecho, una varicela padecida en la edad adulta es 25 veces más probable que presente un curso grave que una varicela padecida en la edad infantil (153).

Antes de la introducción de la vacunación de los preadolescentes, en España se producían cada año unas 1.500 hospitalizaciones por varicela, de las cuales el 41% correspondían a adolescentes y adultos, dando lugar a 6.350 estancias hospitalarias, de las cuales 3.333 son de adolescentes y adultos (154, 155). El coste anual de estas hospitali-

zaciones ha sido estimado por Gil et al en 1,2 millones de euros, de los cuales 500.000 corresponderían a las personas de 10 o más años (154, 155).

No hay ensayos clínicos de evaluación de la eficacia en adolescentes y adultos. Los ensayos clínicos controlados efectuados en niños han demostrado una eficacia protectora del 88 al 100% para las formas graves durante el primer año después de la vacunación (156, 157). La efectividad protectora observada ha oscilado entre el 83 y el 85% en la prevención de todas las formas de la enfermedad y entre el 97 y el 100% en la prevención de las formas moderadas o graves (158-165).

La vacuna de la varicela se introdujo en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Estados Unidos el año 1995. El impacto de la vacunación universal ha sido muy importante, habiéndose producido una gran reducción de la morbilidad y la mortalidad por varicela en este país: la morbilidad hospitalaria se ha reducido en cerca del 70% y las muertes debidas a la enfermedad casi han desaparecido (150, 153, 166, 167).

En España se adoptó la estrategia de la vacunación selectiva de los adolescentes que no hubiesen padecido la enfermedad durante la infancia. La idea fue mantener la inmunidad conferida por la infección salvaje durante la edad infantil y proteger con la vacunación solo a los adolescentes que durante la infancia no habían entrado en contacto con el virus. También se pretendía evitar un posible incremento de los casos en la edad adulta y en la vejez como consecuencia de la disminución de la circulación del virus por la vacunación universal y la disminución de la inmunidad celular en los adultos previamente infectados por el virus salvaje. En aquel momento muchos expertos formularon hipótesis en este sentido (150).

En dos Comunidades Autónomas, Madrid y Navarra, se adoptó la estrategia de la vacunación universal, inicialmente con una dosis y posteriormente con dos. Los resultados en términos de reducción de la incidencia de la enfermedad han sido espectaculares, semejantes a los de Estados Unidos.

Por otro lado, no parece haberse confirmado la hipótesis de que al disminuir la circulación del virus salvaje en la edad infantil se incrementarían los casos de herpes zóster en la edad adulta. Algunos estudios de casos y controles han encontrado resultados que avalan estas hipótesis (168, 169), pero otros no (170-172). Algunos estudios descriptivos (173-175) han encontrado un incremento de la incidencia de herpes zóster en los últimos años, pero los expertos lo atribuyen principalmente a un mayor número de personas inmunodeprimidas en la edad adulta como consecuencia de nuevos tratamientos agresivos contra el cáncer y el consecuente mayor incremento de la esperanza de vida en mala salud de estos pacientes (176). El hecho de que se haya demostrado que la incidencia de herpes zóster ya se había incrementado en Estados Unidos antes del inicio de la vacunación universal y la observación efectuada en Francia de que las monjas de clausura no tienen mayor incidencia de herpes zóster que las mujeres de la población general, irían también en contra del efecto negativo de la vacunación en la población infantil sobre la incidencia de herpes zóster en la edad adulta.

Por todo ello, parece conveniente cambiar en España la estrategia de vacunación selectiva de los adolescentes por la de la vacunación universal de la población infantil (dos dosis), dados los buenos resultados obtenidos en las Comunidades

Autónomas que han vacunado y que no ha sido probado el efecto negativo de dicha estrategia en la incidencia de herpes zóster en adultos y ancianos (177, 178).

También se recomienda de forma especial la vacunación de los adultos con mayor riesgo de contraer la enfermedad por estar en contacto frecuente con niños: personal sanitario, contactos familiares susceptibles de pacientes inmunodeprimidos, personas que viven o trabajan en ámbitos donde existe gran facilidad de transmisión del virus de la varicela zóster - VVZ (por ejemplo, guarderías, escuelas), mujeres no embarazadas en edad fértil, inmigrantes procedentes de países tropicales, etc. (177, 178).

En conclusión, el Comité recomienda: 1) adoptar la vacunación universal de la población infantil frente a la varicela (dos dosis); 2) mantener la vacunación selectiva de los preadolescentes susceptibles mientras no alcancen esta edad las cohortes que hayan recibido la vacunación universal; 3) la vacunación selectiva de los grupos de la población adulta susceptible en mayor riesgo de entrar en contacto con niños (personal sanitario, contactos familiares de pacientes inmunodeprimidos, personal de guarderías y mujeres no embarazadas en edad fértil).

Vacuna frente a herpes zóster

El herpes zóster constituye un importante problema de salud pública en España. La incidencia global para todas las edades es de 4 por 1.000 al año, pero en las personas mayores puede llegar a 11 por 1.000 al año (179-184). En España se estima que cada año ocurren unos 150.000 casos de herpes zóster y 20.000 de neuralgia postherpética.

En base a los resultados del estudio de Oxman et al (185), la vacuna frente al herpes zóster fue registrada en Estados Unidos el año 2006 para su administración en la prevención del herpes zóster y la neuralgia postherpética en las personas de 60 o más años. El comité de expertos en vacunaciones del CDC recomendó su administración a las personas inmunocompetentes de este grupo de edad (1 sola dosis por vía subcutánea).

Posteriormente, en base a los estudios de Schmader et al (186), la vacuna fue registrada en este país para su uso en las personas de 50 a 59 años, aunque hasta el momento el ACIP no ha recomendado la inclusión de este grupo de edad en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Estados Unidos.

La historia natural de la infección por el VVZ es hoy en día bien conocida. Las vacunas antivariela y frente al herpes zóster pueden modificar de forma favorable esta historia natural, reduciendo la incidencia de la varicela y del herpes zóster y sus complicaciones, respectivamente.

La vacuna frente al herpes zóster es la primera vacuna que no se administra para prevenir la ocurrencia de una infección, sino para reducir la probabilidad de reactivación de una infección ocurrida anteriormente, cuyo agente se ha mantenido latente en el cuerpo humano (178). En España todos los adultos se pueden beneficiar de esta vacuna, ya que prácticamente el 100% de la población ha sido infectada por el virus antes de los 40 años de edad (178).

Un aspecto importante a destacar es que esta vacuna puede ser útil en el futuro para dar respuesta y minimizar, si se acabara demostrando, uno de los problemas planteados por la vacunación universal de la población infantil frente a la varicela: el posible incremento de la incidencia de herpes

zóster en ancianos cuando la vacunación de la población infantil frente a la varicela alcance coberturas vacunales elevadas y se reduzca mucho la circulación del virus salvaje, con la consiguiente reducción de los contactos de la población adulta con el virus, lo que comportará la reducción de los refuerzos o "booster" de la inmunidad celular y el aumento de la probabilidad de reactivación del virus (178).

La vacuna frente al herpes zóster es un instrumento preventivo que puede contribuir en el futuro a mejorar la calidad de vida de las personas mayores, un colectivo cada vez más numeroso, que pide de forma acuciante intervenciones que incrementen su salud y calidad de vida. Los gobiernos de los países desarrollados así lo han entendido y las intervenciones dirigidas a la población anciana figuran en los primeros lugares de la lista de prioridades de los planes de salud. Es de esperar que una vez comercializada en nuestro país se dé a esta vacuna la prioridad que le corresponde entre las intervenciones preventivas a ofrecer a las personas de edad avanzada, igual que ha hecho en Estados Unidos y recientemente en Inglaterra y Francia.

En Europa, la vacuna Zostavax® fue registrada algo más tarde que en Estados Unidos para las personas mayores de 50 años, pero hasta el año 2013 no han estado disponibles dosis de la vacuna refrigeradas para la vacunación de la población. Este año algún país ha incluido la vacuna en las recomendaciones oficiales. Inglaterra ha lanzado recientemente una campaña nacional para la vacunación progresiva de las cohortes de 60 a 70 años. En Francia, el *Haut Conseil de la Santé Publique* ha recomendado recientemente por unanimidad la financiación de la vacunación de los adultos de 65 a 74 años. Un año después de la inclusión de la vacuna en el calendario de vacunaciones de la población adulta, se ha recomendado la realización de un *catch-up* en el grupo de edad de 75 a 79 años. Igual que en Inglaterra, se recomienda la administración de una sola dosis por vía subcutánea.

Por todo ello, la SEMPSPH recomienda la vacunación con 1 sola dosis de las personas mayores de 50 años con esta vacuna, que estará disponible próximamente en nuestro país. En caso de tener que priorizar, se recomienda comenzar en las cohortes de 60 o más años.

Vacuna frente a sarampión, rubéola y parotiditis

Tanto para el sarampión como para la rubéola, la carga de la enfermedad es muy pequeña en la actualidad en España (187, 188), y aunque se había conseguido prácticamente su eliminación, en los últimos años se han producido brotes que han afectado a la población autóctona. El año 2011 se declararon 3.641 casos de sarampión, 19 de rubéola, la mayor parte de los cuales ocurrieron en inmigrantes o eran casos importados, y 4.615 casos de parotiditis.

Estos datos de carga de la enfermedad se corresponden con las prevalencias de anticuerpos específicos frente a estas enfermedades en la población adulta española (1996), muy elevada para el sarampión (98% para ambos sexos) y la rubéola (98% en la población femenina en edad fértil) y algo más baja para la parotiditis (90% de los 20 a 24 años, 93% de los 25 a 29 años y 94% de los 30 a 39 años para ambos sexos) (189).

Después de analizar estos datos, el Comité ha recomendado la vacunación frente al sarampión con 2 dosis de vacuna triple vírica separadas con un intervalo mínimo de 28 días, de los

adolescentes o adultos nacidos después de 1966 y que no acrediten estar inmunizados (cartilla vacunal o estudio de anticuerpos). El año de corte puede variar en función de la política de vacunación seguida por cada Comunidad Autónoma. Esta recomendación es aplicable especialmente en situación de brote o de exposición a la infección, en los trabajadores sanitarios y en los viajeros internacionales (1). Se considera que se tiene inmunidad frente al sarampión en adultos sin riesgo elevado de exposición cuando: a) existe documentación de haber recibido por lo menos una dosis de vacuna después los 12 meses de edad; b) evidencia de laboratorio haber padecido la enfermedad; c) evidencia de tener anticuerpos antisarampión; o d) haber nacido antes de 1966 (u otro año si los datos seroepidemiológicos así lo indican). Si se trata de personal sanitario, aunque haya nacido antes de 1966 se requiere igualmente que cumpla alguno de los criterios anteriores.

El Comité recomendó especialmente la vacunación con vacuna triple vírica de las mujeres en edad fértil que tengan prevean un embarazo y no acrediten estar inmunizadas (cartilla vacunal o estudio de anticuerpos) (1). Se administrarán 2 dosis separadas por 28 días de intervalo. Las mujeres en edad fértil vacunadas deben evitar el embarazo durante el mes siguiente a la recepción de la segunda dosis. Las mujeres embarazadas seronegativas deben ser vacunadas en el posparto inmediato. En caso de brote o de exposición a la infección se vacunará a los expuestos que no acrediten estar inmunizados, con excepción de las mujeres embarazadas.

Por último, el Comité recomendó la vacunación de los adultos que no acrediten estar inmunizados frente a la parotiditis (cartilla vacunal o estudio de anticuerpos) con 2 dosis de vacuna separadas por un intervalo mínimo de 28 días (1).

Vacunas frente al papilomavirus humano (VPH)

La relación causal entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino está firmemente establecida, y cada vez hay más evidencias de su asociación con otros cánceres anogenitales (ano, vulva, vagina y pene), tumores de cabeza y cuello y verrugas genitales (190, 191). Esta infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en los países desarrollados. Se estima que el 50-80% de las mujeres sexualmente activas se infecta por uno o más tipos de VPH durante su vida, observándose un pico de prevalencia en mujeres jóvenes. No obstante, la mayor parte de las infecciones y lesiones de bajo grado se eliminan y revierten espontáneamente y sólo un pequeño porcentaje cursan como infecciones persistentes que con el tiempo pueden ocasionar lesiones precancerosas de diferentes grados (192-194).

Los datos del estudio CLEOPATRA estiman una prevalencia de VPH, estandarizada por edad, del 14% en mujeres españolas de 18-65 años y del 29% en mujeres de 18-25 años (195). Cada año ocurren en España unos 2.500 nuevos casos de cáncer de cuello de útero con una mortalidad de unas 850 muertes al año y se estima que se diagnostican unas 54.000 lesiones precancerosas de alto grado (CIN 2 y CIN 3) en mujeres (196, 197).

Actualmente hay dos vacunas disponibles que previenen frente a la infección por VPH, una vacuna bivalente (Cervarix®) y otra tetravalente (Gardasil®). Ambas son

vacunas de subunidades no infecciosas compuestas principalmente por partículas similares al virus (VLP) (198). Las dos vacunas están diseñadas para prevenir la infección por los VPHs 16 y 18, los dos genotipos que causan el 70% de los cánceres de cuello uterino y lesiones precancerosas de alto grado (CIN2 y CIN3), y aún una mayor proporción de cánceres de vulva, vagina, pene ano y orofaringe asociados al VPH (199-201). Gardasil® contiene además VLPs de los VPHs 6 y 11, responsables de cerca del 90% de las verrugas anogenitales, algunas lesiones precancerosas de bajo grado y la papilomatosis respiratoria recurrente del lactante (202, 203). Las vacunas difieren además en el adyuvante utilizado (hidrofosfato sulfato de aluminio en la tetravalente y ASO₄ en la bivalente), en el sistema de producción (levaduras en la tetravalente y en un bacilovirus en la bivalente) y en la pauta de administración de la vacuna (0-2-6 meses en la tetravalente y 0-1-6 meses en la bivalente) (198).

La evidencia científica sobre el perfil de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las dos vacunas VPH está bien establecida mediante ensayos clínicos de fase II y III (PATRICIA, Costa Rica Vaccine Trial y VIVIAN en el caso de Cervarix®, y FUTURE I, II y III en el caso de Gardasil®) (204-210).

Ambas vacunas han demostrado ser altamente eficaces para prevenir un amplio abanico de cuadros clínicos en mujeres jóvenes (15 a 26 años), desde infecciones cervicales persistentes hasta CIN3 en mujeres naïve para el tipo de VPH correspondiente en el momento de la vacunación (204, 211). Gardasil® también ha demostrado alta protección en mujeres frente a verrugas genitales y neoplasia vulvar/vaginal; y en hombres frente a infección incidente, verrugas genitales y casos de neoplasia intraepitelial anal (AIN) asociados a los tipos de VPH de la vacuna (212-214). Cervarix® ha demostrado adicionalmente protección frente a infecciones anales y de la cavidad oral por los tipos de VPH vacunal (204, 211, 215, 216). Otros ensayos han demostrado la eficacia de ambas vacunas en mujeres adultas de 25 a 55 años y de Gardasil® en individuos coinfectados con VIH (209, 217-219). Por último, los estudios puente realizados con el objetivo de obtener datos para autorizar las vacunas en niñas y niños adolescentes muestran excelentes respuestas inmunitarias y de seguridad, lo que hace prever una gran efectividad de los programas de vacunación adolescente (220-223).

En el aspecto inmunológico, tanto Gardasil® como Cervarix® inducen títulos de anticuerpos muy superiores a los alcanzados tras la infección natural y que se mantienen constantes a lo largo de los años en prácticamente todos los vacunados. Se ha de remarcar que a día de hoy no hay signos de disminución de la protección a lo largo del tiempo (el periodo de seguimiento es actualmente de 8,4 años desde el inicio de los estudios en 2000-1) y que por otro lado, la presencia de memoria inmunológica por parte de estas vacunas hace prever que la protección inmunitaria conferida pueda ser de por vida (224). Las dos vacunas también presentan protección cruzada parcial frente a infección y enfermedad causadas por un número limitado de VPHs no vacunales relacionados filogenéticamente, siendo en general más potente la respuesta con Cervarix® que con Gardasil® (225-228). No obstante, parece que la eficacia frente a infección persistente por otros tipos diferentes a los vacunales, pudiera ir disminuyendo con el tiempo (229).

Tabla II. Recomendaciones de vacunación en adultos con condiciones médicas o patologías de base de riesgo. SEMPSPH 2014

Indicación ^o Vacuna	Embarazo	Cardiopatías, Enfermedad pulmonar crónica (incluye asma) Alcoholismo crónico	Enfermedad hepática crónica	Insuficiencia renal Hemodiálisis Diabetes	Asplenia	Inmunodeficiencia Inmunosupresión	VIH	Consideraciones
Tétanos, Difteria, Tos ferina (dT/dTpa)*	X	X	X	X	X	X	X	Dosis de recuerdo cada 10 años
Antigripal	X	X	X	X	X	X	X	Vacunación anual
Neumocócica**	X	X	X	X	X	X	X	Ver pie de tabla
Meningocócica C conjugada					X	X		No necesario revacunar
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b					X	X		No necesario revacunar
Hepatitis B			X	X		X	X	- Dosis de 40 mcg en inmunodeprimidos - Dosis de 40 mcg o vacuna adyuvada en insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis - Sólo indicada en diabetes insulinodependiente
Hepatitis A			X				X	Cribado prevacunal en nacidos antes de 1960

*Sustituir 1 dosis de vacuna dT por vacuna dTpa.
**Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente. En pacientes con enfermedad renal crónica o síndrome nefrótico, hemodiálisis, asplenia, inmunodeprimidos o con inmunodepresión y en pacientes con infección por VIH se recomienda vacunación secuencial (1 dosis de vacuna conjugada 13-valente seguida de una dosis de vacuna 23-valente a los 2 meses de la anterior). Prevenar-13^o está indicada como inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en niños a partir de los 2 meses de vida y hasta los 18 años, y en adultos de cualquier edad.

La alta incidencia de verrugas genitales en adultos jóvenes y su progresión relativamente rápida desde infección incidente a enfermedad clínica permiten usar a las verrugas genitales como el primer resultado clínico de impacto de la vacunación. En España, se estima que anualmente se diagnostican más de 50.000 casos de verrugas genitales (197). Datos procedentes de Australia muestran una disminución de casi el 59% en el número de diagnósticos de verrugas genitales en mujeres jóvenes a los dos años del inicio de dos programas poblacionales de vacunación y recientemente se han publicado resultados similares para Dinamarca (212, 230).

Los datos reflejan resultados excelentes de seguridad, siendo los efectos adversos más frecuentes las reacciones leves a moderadas en el lugar de la inyección, y no observándose diferencias significativas en la aparición de efectos adversos sistémicos graves y no graves en los grupos vacunados respecto a los grupos control (202, 231, 232). Actualmente se han distribuido más de 175 millones de dosis de vacuna en el mundo. La vigilancia post comercialización para identificar posibles efectos adversos raros no detectables en los ensayos de fase III confirma una buena tolerancia de ambas vacunas. La OMS concluye que toda la evidencia acumulada hasta el momento reafirma la seguridad de estas vacunas. Así, al estudiar en detalle los efectos adversos graves detectados puntualmente, no se ha podido demostrar su asociación con la vacuna o la aparición con mayor frecuencia de la esperada (233).

La autorización de las vacunas VPH por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la vacunación de niñas de 9 a 26 años ha precipitado que los consejos nacionales de políticas de vacunación y las asociaciones médicas emitan recomendaciones sobre quién incluir

en los programas de vacunación financiados con cargo a fondos públicos, dado que el coste de los programas es alto. Así, la prioridad de los programas de vacunación deberían ser las niñas preadolescentes que aún no han alcanzado la media de edad de inicio de la actividad sexual (234). No obstante, los datos sugieren que las tasas de cáncer de cuello uterino se reducirían más rápidamente si se vacunara a mujeres jóvenes sexualmente activas, además de las niñas adolescentes, en el marco de programas de rescate (*catch-up*) (235).

La vacuna frente al VPH está incluida en el calendario vacunal español desde el año 2008 en niñas de 11 a 14 años. Las coberturas de vacunación en preadolescentes españolas

Tabla III. Vacunas recomendadas en los adultos con exposiciones o conductas de riesgo. SEMPSPH 2014

ADULTOS CON CONDUCTAS DE RIESGO		
Vacunas recomendadas	Heterosexuales y bisexuales con múltiples parejas, homosexuales, trabajadores del sexo	Usuarios de drogas por vía parenteral (UPDV)
Hepatitis B	3 dosis (0, 1, 6 meses) o 4 dosis (0, 1, 2 y 12 meses)	3 dosis (0, 1, 6 meses) o 4 dosis (0, 1, 2 y 12 meses)
Hepatitis A	2 dosis (0 y 6 meses)	2 dosis (0 y 6 meses)
Tétanos, difteria (dT)*	1 dosis de cada 10 años	1 dosis cada 10 años

*Sustituir una dosis de vacuna dT por una dosis de vacuna dTpa.

muestran una cobertura global para la tercera dosis del 77% en el año 2009, aunque se observan diferencias apreciables entre las distintas Comunidades Autónomas (236, 237). Esto indica que es preciso establecer estrategias adicionales de vacunación (información del público e información del estamento sanitario, rebaja en la edad de administración, sistemas de repesca y simplificación de los esquemas) para que en todas las Comunidades se supere el 80% de cobertura.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN ADULTOS AFECTOS DE CONDICIONES MÉDICAS O PATOLOGÍAS DE BASE DE RIESGO O SUJETOS A EXPOSICIONES O CONDUCTAS DE RIESGO

En este apartado se efectúan las recomendaciones de vacunaciones de aplicación no sistemática a toda la población adulta, que deben administrarse en función del padecimiento por parte del paciente de condiciones médicas o patologías de base de riesgo (Tabla II) o sujetos a exposiciones o conductas personales de riesgo (Tabla III).

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. **Salleras L, Bayas JM, Calbo F, Campins M, Castrodeza J, Cerrillo A** et al. *Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones o conductas de riesgo*. Vacunas. 2006;7 (supl. 1):1-173.
2. Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. **Salleras L, Bayas JM, Calbo F, Campins M, Castrodeza J, Cerrillo A** et al. *Puesta al día: "Vacunación antitosferina de los adolescentes y adultos"*. Vacunas. 2007;8:38-47.
3. **Salleras L**. *Vacunación frente a la tos ferina en el adolescente y adulto: una estrategia marcada por la epidemiología*. Vacunas. 2007;8:1-2.
4. **Pickering LK, Orenstein WA**. *Development of pediatric vaccine recommendations and policies*. Semin Pediatr Infect Dis. 2002;13:148-54.
5. **Rabinovich NR, Orenstein WA**. *Vaccines. Overview*. Epidemiol Rev. 1999;21:1-6.
6. **Salleras L**. *El futuro del calendario vacunal*. Vacunas. 2003;4 (supl. 1):42-53.
7. **Duclos P, Ortynsky S, Abeysinghe N, Cakmak N, Janusz CB, Jauregui B** et al. *Monitoring of progress in the establishment and strengthening of national immunization technical advisory groups*. Vaccine. 2012;30:7147-52.
8. **Eilers R, Krabbe PF, van Essen TG, Suijkerbuijk A, van Lier A, de Melker HE**. *Assessment of vaccine candidates for persons aged 50 and older: a review*. BMC Geriatr. 2013;13:32.
9. **Duclos P, Durrheim DN, Reingold AL, Bhutta ZA, Vannice K, Rees H**. *Developing evidence-based immunization recommendations and GRADE*. Vaccine. 2012;31:12-9.
10. **Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM** et al. *Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative*. Vaccine. 2011;29:1099-16.
11. **Orenstein WA, Mootrey GT, Pazol K, Hinman AR**. *Financing immunization of adults in the United States*. Clin Pharmacol Ther. 2007;82:764-8.
12. **Wu LA, Kanitz E, Crumly J, D'Ancona F, Strikas RA**. *Adult immunization policies in advanced economies: vaccination recommendations, financing, and vaccination coverage*. Int J Public Health. 2013;58:865-74.
13. **Black S**. *The role of health economic analysis in vaccine decision making*. Vaccine. 2013;31:6046-9.
14. **Rodríguez Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R**. *Vacuna antigripal*. En: Salleras Sanmartí L, ed. *Vacunaciones preventivas*. 2ª edición. Barcelona: Masson 2003; p. 321-62.
15. **De Juanes JR**. *Influenza: key issues and immunisation*. Chemist. 2002;2:4-16.

16. **Salleras L, Salleras M**. *Epidemiología del herpes zóster*. Vacunas. 2010;11:66-73.
17. **Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A** et al. *The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study*. Vaccine. 2002;20:1-6.
18. **Bruguera M, Sánchez Tapias JM**. *Epidemiología de la hepatitis B en España*. Med Clin (Barc). 1990;95:470-5.
19. **Bruguera M, Forns X**. *Epidemiología actual de las hepatitis virales: ¿quién las padece y quien puede protegerse?* Enferm Infec Microbiol Clin. 2004;22:443-7.
20. **Castellsagué X, Bosch FX**. *Vacunas frente al virus del papiloma humano*. Enferm Infec Microbiol Clin. 2007;25(supl. 5):65-77.
21. **Salleras L, Taberner JL, Batalla J, Urbiztondo L, Rodríguez G, Plans P** et al. *Enfermedades prevenibles mediante vacunaciones sistemáticas. Evaluación de los objetivos del Plan de Salud para el año 2000*. Med Clin (Barc). 2003;121 (supl. 1):74-8.
22. **Domínguez A, Torner N, Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Caylà J** et al. *Large measles outbreak in a community with high vaccination coverage*. Clin Infect Dis. 2008;47:1143-9.
23. **Perucha M, Ramalle-Gómara E, Lezaun ME, Blanco A, Quiñones C, Blasco M** et al. *Measles outbreak in children under 15 months of age in La Rioja, Spain 2005-2006*. Euro Surveill. 2006;11:202.
24. **Carnicer-Pont D, Peña-Rey I, de Aragón VM, de Ory F, Domínguez A, Torner N** et al. *Eliminating congenital rubella syndrome in Spain: does massive immigration have any influence?* Eur J Public Health. 2008;18:688-90.
25. **García L**. *Outbreak of rubella in the Madrid region, Spain, 2005*. Euro Surveill. 2005;10:E050707.2.
26. **García L**. *Measles outbreak in the region of Madrid, Spain, 2006*. Euro Surveill. 2006;11:E060330.3.
27. **Martínez-Torres AO, Mosquera MM, Sanz JC, Ramos B, Echevarría JE**. *Phylogenetic analysis of rubella virus strains from an outbreak in Madrid, Spain, from 2004 to 2005*. J Clin Microbiol. 2009;47:158-63.
28. **Salleras L, Domínguez A**. *Evaluación de la eficacia de las vacunas y de la efectividad de los programas de vacunaciones*. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 781-800.
29. **Fedson DS, Liss C**. *Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analysis of pneumococcal vaccine in elderly and high risk adults*. Vaccine. 2004;22:927-46.
30. **Estudio CAPiTA sobre Prevenar-13**. Pfizer. IX International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Hyderabad, India. 12 de marzo de 2014.
31. **Campins M, Moraga FA**. *Vacuna antipertussis*. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2ª edición. Barcelona: Masson 2003; p. 139-62.
32. **De Juanes JR, Gil A, González A, Arrazola MP, Sanmartín M, Esteban J**. *Seroprevalence of pertussis antibody among health care personnel in Spain*. Eur J Epidemiol. 2004;19:69-72.
33. **Forsyth KD, Campins-Martí M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N** et al. *New pertussis vaccination strategies beyond infancy: Recommendations by the Global Pertussis Initiative*. Clin Infect Dis. 2004;39:1802-9.
34. **Gardner P**. *Issues related to the decennial tetanus-diphtheria toxoid booster recommendations in adults*. Infect Dis Clin North Am. 2001;15:143-53.
35. **Mathias RG, Schechter MT**. *Booster immunization for diphtheria and tetanus: no evidence for need in adults*. Lancet. 1985;1:1089-91.
36. **Simonsen O, Kjeldsen K, Heron I**. *Immunity against tetanus and effect of revaccination 25-30 years after primary vaccination*. Lancet. 1984;2:1240-2.
37. **Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older – United States, 2013**. MMWR. 2013;62:9-19.
38. **Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – United States, 2013**. MMWR. 2013;62:2-8.
39. **Centers for Disease Control and Prevention**. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010*. MMWR. 2011;60:13-15.
40. **Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA**. *Tetanus toxoid*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines fifth edition*. Philadelphia: Saunders; 2008:805-39.

41. **Gidengil CA, Sandora TJ, Lee GM.** *Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination of adults in the USA.* Expert Rev Vaccines. 2008;7:621-38.
42. **LaForce FM, Young LS, Bennett JV.** *Tetanus in the United States (1965-1966).* N Engl J Med. 1969;280:569-74.
43. **Pascual FB, McGinley E, Zanardi LR, Cortese MM, Murphy TV.** *Tetanus surveillance – United States, 1998-2000.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003; (SS-3):1-8.
44. **Pryor T, Onarecker C, Coniglione T.** *Elevated antitoxin titers in a man with generalized tetanus.* J Fam Pract. 1997;44:299-303.
45. **Abrahamian FM, Pollack CV Jr, LoVecchio F, Nanda R and Carlson RW.** *Fatal tetanus in a drug abuser with “protective” antitetanus antibodies.* J Emerg Med. 2000;18:189-93.
46. **Long AP, Sartwell PE.** *Tetanus in the US Army in the World War II.* Bull US Army Med Dept. 1947;7:371-85.
47. **Murphy KJ.** *Fatal tetanus with brain-stem involvement and myocarditis in an exserviceman.* Med J Aust. 1970;57:542-4.
48. **McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu Sy, Wharton M.** *Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States.* Ann Intern Med. 2002;136:660-6.
49. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf
50. Estudio seroepidemiológico. Situación de las enfermedades vacunables en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. ISC III. Centro Nacional de Epidemiología. España 2000.
51. **Vidal J, Salleras L.** *Vacuna antitetánica.* En: *Vacunaciones preventivas.* Principios y aplicaciones, 2ª ed. Masson, Barcelona 2003.
52. **Domínguez A, Plans P, Costa J, Espuñes J, Cardeñosa N, Salleras L et al.** *The seroepidemiology of tetanus in Catalonia, Spain.* Med Microbiol Immunol. 2007;196:115-9.
53. **Salleras L, Domínguez A.** *Políticas vacunales oficiales en España.* En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, Offit PA, editores. Vacunas. 1.ª ed. española. Aciendes, Madrid 2007.
54. **Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, Vidal J, Batalla J, Asenjo MA, Salleras LI.** *Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary?* Epidemiol Infect. 2001;127:451-60.
55. **Bayas JM, Vilella A.** *Vacunaciones del adulto.* En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. 2ª ed. Barcelona: Masson 2003; p. 849-65.
56. **Vitek CR, Wharton M.** *Diphtheria Toxoid.* In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines. 5th ed.* Saunders; 2008: p. 139-156.
57. WHO. Diphtheria vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81:24-32.
58. **Galazka AM, Robertson SE.** *Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world.* Eur J Epidemiol. 1995;11:107-17.
59. **Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP.** *Resurgence of diphtheria.* Eur J Epidemiol. 1995;11:95-105.
60. **Salleras L, Vidal J, Plans P, Campins M, Domínguez A, Bayas JM.** *Bajos niveles de protección inmunitaria frente a la difteria en la población adulta de Cataluña (España).* Med Clin (Barc). 1998;111:692-5.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46 (RR-8):1-24.
62. The US Preventive Task Force. Guide to clinical preventive services. Second edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.
63. Canadian Task Force on the Periodic health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa, Canada, Communication Group Publishing, 1994; p. 386-95.
64. World Health Organization (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008;83:373-84.
65. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 1999;74:177-83.
66. Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012 – recommendations. Vaccine. 2012;30:4717-8.
67. Organización Mundial de la Salud. Duration of Protection and Revaccination. Additional summaries of information related to WHO position papers on pneumococcus. Disponible en: http://www.who.int/immunization/PPV23_-_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.pdf?ua=1
68. CDC. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:1102-6.
69. Centers for Disease Control and Prevention. 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 Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:816-9.
70. **French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafuilirwa G, Longwe H et al.** *A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults.* N Engl J Med. 2010;362:812-22.
71. **French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K et al.** *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial.* Lancet. 2000;355:2106-11.
72. Resolución de 2 de agosto de 2012, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se procede a la actualización de la lista de medicamentos que quedan excluidos de la prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. <http://www.boe.es/boe/dias/2012/08/17/pdfs/BOE-A-2012-10952.pdf>
73. Recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto por indicación médica. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Medicina Preventiva. 2012;18:1-33.
74. **Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Perez-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 Quimioter. 2013;26:232-52.
75. CDC. *Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR. 2014;63:822-9.
76. **Rodríguez-Contreras R, Fernández-Crehuet J, Cueto A, Gálvez R.** *Ondas epidémicas en la infección meningocócica.* Rev San Hig Pub. 1984;58:99-118.
77. **Garrido P, Prat A, Domínguez A.** *Enfermedad meningocócica en España (1940-2012). Tendencias de la incidencia y evolución de los serogrupos antes y después de las campañas de vacunación.* Vacunas. 2013;14:145-54.
78. **Salleras L, Domínguez A, Prats.** *Control of serogroup c meningococcal disease by mass vaccination in Catalonia (Spain).* Vaccine. 1999;17:S56-S60.
79. **Salleras L, Domínguez A, Parron I, Prats G.** *Dramatic decline of serogroup c meningococcal disease incidence in Catalonia (Spain) 24 months after a mass vaccination programme of children and young people.* J Epidemiol Community Health. 2001;55:283-7.
80. Grupo de trabajo Men CC 2012, de la Ponencia de programa y registro de vacunaciones. Revisión de la pauta de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013.
81. **Larrauri A, Cano R, García M, Mateo Sd.** *Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain.* Vaccine. 2005;23:4097-100.
82. **Cano R.** *Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2005-2006.* Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal. 2007;15:169-172.
83. **Cano R, Garrido M.** *Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2009-2010.* Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal. 2011;19:233-243.
84. Grupo de trabajo MenB. Vacuna frente a la enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Ponencia de programa y registro de vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013.
85. **Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ.** *Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine.* Pediatr Infect Dis J. 2005;24:128-31.
86. **Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarek EB, Miller E, Ramsay ME.** *Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction.* Lancet. 2004;364:365-7.
87. **Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarek EB, Miller E.** *Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis.* BMJ. 2003;326:365-6.

88. Ishola DA Jr, Borrow R, Findlow H, Findlow J, Trotter C, Ramsay ME. Prevalence of serum bactericidal antibody to serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a decade after vaccine introduction. *Clin Immunol*. 2012;19:1126-30.
89. Ladhani SN, Flood JS, Ramsay ME, Campbell H, Gray SJ, Kaczmarski EB et al. Invasive meningococcal disease in England and Wales: implications for the introduction of new vaccines. *Vaccine*. 2012;30:3710-6.
90. Findlow H, Borrow R, Andrews N, Waight P, Sheasby E, Matheson M et al. Immunogenicity of a single dose of meningococcal group C conjugate vaccine given at 3 months of age to healthy infants in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:616-22.
91. Borrow R, Dagan R, Zepp F, Hallander H, Poolman J. Glycoconjugate vaccines and immune interactions, and implications for vaccination schedules. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:1621-31.
92. Cohn AC, Harrison LH. Meningococcal vaccines: current issues and future strategies. *Drugs*. 2013;73:1147-5.
93. Holst J, Oster P, Arnold R, Tatley MV, Næss LM, Aaberge IS et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:1241-53.
94. Woods CR. Prevention of meningococcal infections in the first 2 years of life. *Pediatr Ann*. 2013;42:164-71.
95. Moxon R, Snape MD. The price of prevention: what now for immunization against meningococcus B? *Lancet*. 2013;382:369-70.
96. Delbos V, Lemée L, Bénichou J, Berthelot G, Deghmane AE, Leroy JP et al. Impact of MenBvac, an outer membrane vesicle (OMV) vaccine, on the meningococcal carriage. *Vaccine*. 2013;31:4416-20.
97. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B51-63.
98. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, Fermon F et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr*. 2013;11:17.
99. Jiménez R, Larrauri A, Carrasco P, Esteban J, Gómez-López LL, Gil A. Influenza coverages in Spain and vaccination-related factors in the subgroup aged 50-64 years. *Vaccine*. 2003;21:3550-5.
100. Salleras L. Las personas del grupo de edad de 50 a 64 años: nueva indicación de la vacuna antigripal. *Vacunas* 2006;7:1-3.
101. Domínguez A, Juncá S, Tresserras R, Batalla J, Salleras L. Influenza vaccination: the prevalence of risk factors in persons aged 50 years and more in Catalonia. *Vacunas*. 2003;4:114-8.
102. CDC. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54 (RR-8):1-40.
103. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292:1333-40.
104. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179-86.
105. Wilde JA, McMillam JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;282:908-13.
106. 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;33:889-93.
107. Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *I Occup Environ Med* 1997;39:408-14.
108. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1655-63.
109. Shabas R. Mass influenza vaccination in Ontario: a sensible move. *Can Med Assoc J*. 2001;164:36-7.
110. Demicheli V. Mass influenza vaccination in Ontario: is it worthwhile? *Can Med Assoc J*. 2001;164:36-7.
111. Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: Results from an immunogenicity metaanalysis. *Gerontology*. 2003;49:177-84.
112. De Bruijn IA, Nauta J, Cramer WC, Gerez L, Palache AM. Clinical experience with inactivated, virosomal influenza vaccine. *Vaccine*. 2005;23 (Suppl. 1):S39-S49.
113. Domínguez A, Vidal J, Bruguera M, Salleras L. *Epidemiología de las hepatitis virales*. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 1995;13:50-61.
114. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med*. 1980;303:833-41.
115. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JE, Ostrow DG, Altman N et al. Prevention of hepatitis B with vaccine: report from the Center for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med*. 1982;97:362-6.
116. Crosnier J, Jungers P, Couroucé A-M, et al. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I. Medical staff. *Lancet*. 1981;1:455-9.
117. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med*. 1986;315:209-14.
118. Chan CY, Lee SD, Lo KJ. Legend of hepatitis B vaccination: the Taiwan experience. *Gastroenterol Hepatol* 2004;19:121-6.
119. Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, Shapiro CN, Havron D, Carpenter G et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis*. 2000;181:413-8.
120. CDC Incidence of acute hepatitis B. United States 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;52:1252-4.
121. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Cardeñosa N, Batalla J, Carmona G et al. Dramatic decline in acute hepatitis B infection and disease incidence rates among adolescents and young people after twelve years of a mass hepatitis B vaccination programme of preadolescents in the schools of Catalonia. *Vaccine*. 2005;23:2181-4.
122. European Consensus Groups on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*. 2000;355:561-5.
123. Lopalco PL, Salleras L, Barbuti S, Germinario C, Bruguera M, Buti M et al. Hepatitis A and B in children and adolescents-what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine*. 2000;19:470-4.
124. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológico. Año 2012. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2012; 20: 124-139.
125. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Jiménez de Anta MT et al. Cambio en el patrón epidemiológico de la hepatitis A en Cataluña (España). *Med Clin (Barc)*. 1992;99:87-9.
126. Amela C, Pachon L, Bueno R, Domínguez C, Martínez Navarro F. Trends in hepatitis A virus infections in reference to the process of urbanization in the greater Madrid area (Spain). *Eur J Epidemiol*. 1995;11:569-73.
127. Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Salleras L. Prevalence of hepatitis A antibodies in schoolchildren in Catalonia (Spain) after the introduction of virosomal hepatitis A immunization. *J Med Virol*. 2004;73:172-6.
128. Salleras L, Bruguera M, Buti M, Domínguez A, Vidal J, Navas E et al. Hepatitis A vaccination policy in Catalonia (Spain). *Vacunas* 2000;1:30-5.
129. Gil A, González A, San-Martín M, Carrasco P. Hospitalizaciones por hepatitis A en España 1995-1998. *Vacunas*. 2004;5:31-4.
130. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*. 1994;271:1328-34.
131. Pérez OM, Herzog C, Zellmeyer M, Loaisiga A, Frosner G, Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo controlled trial. *J Infect Dis*. 2003;188:671-7.
132. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Bruguera M, Salleras L et al. Impact and effectiveness of a mass vaccination programme of preadolescents seven years after introduction. *JAMA*. 2001;286:2968-73.
133. Van Damme P, Van Merck KV. Effect of hepatitis A vaccination programs. *JAMA*. 2005;294:246-8.
134. Rodríguez C, Basile L, Urbiztondo L, Borrás E, Batalla J. Vacunación antihepatitis A ¿Selectiva o universal? *Vacunas*. 2009;10:4-8.
135. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Jansá JM, Borrás E, Salleras L, et al. Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain. *J Viral Hepat*. 2008;15(Suppl 2):51-6.
136. Samandari T, Bell BP, Armstrong GL. Quantifying the impact of hepatitis A immunization in the United States, 1995-2001. *Vaccine*. 2004;22:4342-50.

137. Wasley A, Samandari T, Bell BP. *Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination.* JAMA. 2005;294:194-201.
138. Vogt TM, Wise ME, Bell BP, Finelli L. *Declining hepatitis A mortality in the United States during the era of hepatitis A vaccination.* J Infect Dis. 2008;197:1282-8.
139. Dienstag JL. *Hepatitis A: the vaccine dividend.* J Infect Dis. 2008;197:1220-2.
140. Averhoff F, Shapiro CN, Bell BP, Hyams I, Burd L, Deladisma A et al. *Control of hepatitis A through routine vaccination of children.* JAMA. 2001; 286:2968-73.
141. CDC. *Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55(No. RR-7):1-23.
142. Lieberman JM, Word BM, Jacobs RJ, Dagan R, Marchant CD. *Universal hepatitis A vaccination in the United States: a call for action.* Ped Infect Dis J. 2008;27:287-91.
143. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. *Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers.* JAMA 2005;294:202-10.
144. Chodick G, Heymann AD, Ashkenazi S, Kokia E, Shalev V. *Long-term trends in hepatitis A incidence following the inclusion of Hepatitis A vaccine in the routine nationwide immunization program.* J Viral Hepat. 2008;15(supl. 2):62-5.
145. MacIntyre CR, Burgess MA, Hull B, McIntyre PB. *Hepatitis A vaccination options for Australia.* J Paediatr Child Health. 2003;39:83-7.
146. Lopalco PL, Prato R, Chironna M, Germinario C, Quarto M. *Control of hepatitis A by universal vaccination of adolescents, puglia, Italy.* Emerg Infect Dis. 2008;14:526-8.
147. Salleras L, Domínguez A. *Vacuna frente a la hepatitis A en la adolescencia y la edad adulta joven.* Vacunas. 2006;7(supl.1):37-43.
148. Salleras L. *Vacunación universal frente a la hepatitis A.* Vacunas. 2009;10:1-3.
149. Navas E, Salleras L, Gisbert R, Domínguez A, Bruguera M, Rodríguez G et al. *Efficiency of the incorporation of the hepatitis A vaccine as a combined A+B vaccine to the hepatitis B vaccination programme of preadolescents in schools.* Vaccine. 2005;23:2185-9.
150. Belmaker I, Dukhan L, Yosef Y, Leventhal A, Dagan R. *Elimination of hepatitis A infection outbreaks in day care and school settings in southern Israel after introduction of the national universal toddler hepatitis A immunization program.* Pediatr Infect Dis J. 2007;26:36-40.
151. Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. *Long-term protective effects of hepatitis vaccines. A systematic review.* Vaccine. 2012; 31:3-11.
152. Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. *Varicella Vaccine.* In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines 6th ed.* Philadelphia, PA, Elsevier Saunders 2013; p. 837-69.
153. De Juanes JR, Gil A, Sanmartín M, González A, Esteban J, García de Cades A. *Seroprevalence of varicella antibodies in healthcare workers and health sciences students. Reliability of self-reported history of varicella.* Vaccine. 2005;23:1434-6.
154. Salleras L, Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. *Seroepidemiology of Varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes.* Vaccine. 2001;19:183-8.
155. Seward J, Galil K, Wharton M. *Epidemiology of varicella.* In: Arvin AM, Gershon AA editors. *Varicella-zoster virus.* Cambridge University Press 2000; p. 206-19.
156. Gil A, Gonzalez A, Oyaguez I, San-Martín M, Carrasco P. *The burden of severe varicella in Spain, 1995-2000 period.* Eur J Epidemiol. 2004;19:699-702.
157. Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A. *Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain.* Vaccine. 2004;22:3947-51.
158. Varis T, Vesikari T. *Efficacy of High-Titer Attenuated Varicella Vaccine in Healthy Young Children.* J Infect Dis. 1996;174 (Supl. 3):330-4.
159. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ et al. *Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children.* N Engl J Med. 1984;310:1409-15.
160. Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. *Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure.* J Infect Dis 2002;186:102-5.
161. TugweLL BD, Lee LE, Lorber K, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K et al. *Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population.* Pediatrics. 2004;113:455-9.
162. Izurieta H.S, Strelbel PM, Blake PA. *Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center.* JAMA. 1997;278:1495-9.
163. Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB. *Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day care setting.* Pediatric Infect Dis J 1999;18:1047-50.
164. Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C et al. *Postexposure effectiveness of varicella vaccine.* Pediatrics. 2000;105:84-8.
165. Vázquez M, La Russa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudingman K, Shapiro ED. *The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice.* N Egl J Med. 2001;344:955-60.
166. Passwell JH, Hemo B, Levi Y, Ramon R, Friedman N, Lerner-Geva L. *Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine.* Pediatr Infect Dis J. 2004;23:221-6.
167. Sheffer R, Segal D, Rahamani S, Dalal I, Linhart Y, Stein M et al. *Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel.* Pediatr Infect Dis J. 2005;24:434-7.
168. Marín M, Zhang J, Seward JF. *Near elimination of varicella deaths in the United States following implementation of the childhood vaccination programs.* Pediatrics. 2011;128:214-30.
169. López AS, Zhang J, Brown C, Bialek S. *Varicella-related hospitalizations in the United States, 2000-2006. The 1-dose varicella vaccination era.* Pediatrics. 2011;127:238-45.
170. Salleras M, Domínguez A, Soldevila N, Prat A, Garrido P, Torner N et al. *Contacts with children and young people and adult risk of suffering herpes zoster.* Vaccine. 2011;29:7602-5.
171. Thomas S, Wheeler J, Hall AJ. *Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study.* Lancet. 2002;360:678-82.
172. Chaves SS, Santibanez TA, Gargiullo P, Guris D. *Varicella exposure and herpes zoster disease incidence in older adults in the U.S.* Public Health Reports. 2007;122:155-9.
173. Donahue JG, Kieke BA, Gargiullo PM, Jumaan AO, Berger NR, McCauley JS et al. *Herpes zoster and exposure to the varicella zoster virus in an era of varicella vaccination.* Ann Intern Med. 2010;152:609-11.
174. Wu CY, Hu HY, Huang N, Pu CY, Shen HC, Chou YJ. *Do the health-care workers gain protection against herpes zoster infection? A 6-year population-based study in Taiwan.* J Dermat. 2010;27:463-70.
175. Rimland D, Moanna A. *Increasing incidence of herpes zoster among Veterans.* Clin Infect Dis. 2010;50:1000-5.
176. Carville KS, Riddell MA, Kelly HA. *A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia.* Vaccine. 2010;28:2532-8.
177. Leung J, Harpaz R, Molinari NA, Jumaan A, Zhou F. *Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination.* Clin Infect Dis. 2011;52:332-40.
178. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. *A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction.* Mayo Clin Proc. 2007;82:1341-9.
179. Salleras L, Salleras M, Domínguez A, Prat A, Navas E. *Varicela en el adolescente y adulto: carga de la enfermedad y estrategias de prevención mediante la vacunación.* Vacunas. 2005;3:92-100.
180. Salleras L, Salleras M, Prat A, Garrido P, Domínguez A. *Vacuna frente al virus de la varicela zóster.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25 (supl. 1):29-47.
181. Pérez-Farinós N, Ordobás M, García-Fernández C, García-Comas L, Cañellas S, Rodero I et al. *Varicella and herpes zóster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997-2004.* BMC Infect Dis. 2007;7:59.
182. García Cenoz M, Castilla J, Montes J, Moran J, Salabarrí A, Elía F. *Incidencia de la varicela y el herpes zóster antes de la introducción de la vacunación sistemática infantil en Navarra, 2005-2006.* An Sist Sanit Navarr. 2008;31:71-80.
183. Cebrián-Cuenca AM, Díez-Domingo J, Rodríguez MS, Puig-Barberá J, Navarro-Pérez J. *Community 'HZRGoTV. Epidemiology of herpes zoster infection among patients treated in primary care centres in the Valencian community (Spain).* BMC Farm Pract. 2010;11:33.

184. **Cebrián-Cuenca AM, Díez-Domingo J, San-Martín-Rodríguez M, Puig-Barberá J, Navarro-Pérez J.** Community HZRGotV. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian community of Spain. *BMC Infect Dis.* 2011;11:302.
185. **Morant-Talamante N, Díez-Domingo J, Martínez-Úbeda S, Puig-Barberá J, Alemán-Sánchez S, Pérez-Breva L.** Herpes zoster surveillance using electronic databases in the Valencian Community (Spain). *BMC Infect Dis.* 2013;13:463.
186. **Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW.** Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013;13:170.
187. **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.
188. **Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, 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.
189. **Salleras L, Domínguez A.** Vacuna antisarampión. En: Salleras L, editor. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 217-43.
190. **Salleras L, Vidal J, Asensi F, Gentile A.** Vacuna antirrubéola. En: Salleras L, editor. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 245-63.
191. **Amela C, Pachón I.** Estudio seroepidemiológico y situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
192. **Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al.** Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-9.
193. **De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D et al.** Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:607-15.
194. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines WHO position paper. Geneva, World Health Organization, 2009. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>
195. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 100, A Review of Human Carcinogens. Part B: Biological Agents. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2011. Disponible en <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-1.pdf>
196. **Stanley M.** HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer.* 2010;5:19.
197. **Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX et al.** Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012;84:947-56.
198. **Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J.** Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132:1133-45.
199. **Castellsagué X, Martín MS, González A, Casado MÁ.** Epidemiología de las lesiones precancerosas y verrugas genitales asociadas a infección por virus del papiloma humano en España. *Prog Obstet Ginecol.* 2010;53:81-7.
200. **Inglis S, Shaw A, Koenig S.** Chapter 11: HPV vaccines: commercial research & development. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):S399-105.
201. **Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L et al.** Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30(Suppl. 5):F12-23.
202. **Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR.** HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer.* 2008;113(Suppl. 10):3036-46.
203. **De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B et al.** Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048-56.
204. **Garland SM, Steben M, Singhs HL, James M, Lu S, Railkar R et al.** Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis.* 2009;199:805-14.
205. **Shew ML, Fortenberry JD.** HPV infection in adolescents: natural history, complications, and indicators for viral typing. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:168-74.
206. **Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X et al.** Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89-99.
207. **Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D et al.** Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine.* 2008;26:4795-808.
208. GlaxoSmithKline. Study to Evaluate the Efficacy of the Human Papillomavirus Vaccine in Healthy Adult Women of 26 Years of Age and Older - Full Text View - ClinicalTrials.gov
209. **Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al.** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928-43.
210. **FUTURE II Study Group.** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27.
211. **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.
212. **Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K et al.** Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccin.* 2011;7:958-65.
213. **Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernández-Ávila M, Wheeler CM et al.** Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:325-39.
214. **Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H et al.** Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:39-44.
215. **Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, 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.
216. **Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H et al.** HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011;365:1576-85.
217. **Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodríguez AC et al.** Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:862-70.
218. **Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G et al.** A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2009;2:868-78.
219. **Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P et al.** Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine.* 2009;27:581-7.
220. **Levin MJ, Moscicki A-B, Song L-Y, Fenton T, Meyer WA 3rd, Read JS et al.** Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:197-204.
221. **Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM et al.** Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 2010;202:1246-53.
222. **Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J et al.** Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:201-9.
223. **Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD et al.** Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006;118:2135-45.
224. **Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH et al.** Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* 2007;40:564-71.

225. **Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M** et al. *Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years.* J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med. 2009;44:33-40.
226. **Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T** et al. *Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up.* Hum Vaccines Immunother. 2012;8:390-7.
227. **Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR** et al. *Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica.* Cancer Discov. 2011;1:408-19.
228. **Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM** et al. *The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years.* J Infect Dis. 2009;199:926-35.
229. **Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P** et al. *Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial.* Lancet Oncol. 2012;13:100-10.
230. **Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J** et al. *Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Infect Dis. 2012;12:781-9.
231. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS et al. *Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years.* Lancet. 2009;374:1975-85.
232. **Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK.** *Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark.* Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013;57:929-34.
233. **Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D** et al. *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women.* Lancet. 2009;374:301-14.
234. **Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM** et al. *Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial.* Lancet. 2007;369:2161-70.
235. World Health Organization. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2013.* Wkly Epidemiol Rec 2013;88:301-12. WHO. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2013/wer8829/en/index.html>
236. **Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J, Meheus A.** *Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries.* Vaccine. 2006;24(Suppl 3):S3122-31.
237. **French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J** et al. *Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland.* Br J Cancer. 2007;96:514-8.
238. MSSSI. Coberturas de Vacunación. Datos Estadísticos. Tabla 9: Cobertura de vacunación frente a virus del papiloma humano -VPH- (3 dosis; niñas 11-14 años). Comunidades autónomas. Año 2013 o curso escolar 2012-2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
239. **Torné A, Bayas JM, Castellsagué X, Castro M, García-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.
240. **Denny LA, Franceschi S, De Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J.** *Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression.* Vaccine. 2012;30 (Suppl 5): F168-74.
241. **Kane S, Khatibi B, Reddy D.** *Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease.* Am J Gastroenterol. 2008;103:631-6.
242. **Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O,** et al. *Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation.* Blood. 2009;113:1175-83.



IN MEMORIAM – ABRAAM SONIS (1921-2014)

J. J. Gestal-Otero¹ y J. M. Martín-Moreno²

¹Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Santiago de Compostela, España.

²Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Valencia, España.

A las 23:45 h del pasado 16 de Mayo en Argentina (4:45 h del 17 de Mayo en España) fallecía en Buenos Aires nuestro maestro y gran amigo Abraam Sonis.

Admirable profesional y ser humano, por su deseo contagioso de hacer el bien, sus primeros pasos en la carrera como médico los dio en fábricas y lugares de trabajo, donde tomó conciencia de que *“algunos empleados se lastimaban más que otros”*. Por ello, comenzó a estudiar las razones de que esto ocurriese a través de las estadísticas, lo que le llevó a volcarse al campo de la información y la salud pública. Promotor de las ciencias con *“visión humana”*, el Dr. Sonis se mostraba a favor de medir los programas de salud, no tanto por sus resultados en términos de promedio, sino por su *“contribución a la equidad”* considerando con especial atención a las personas vulnerables. *“Tenemos que pensar en la equidad en la atención de la salud, la equidad en salud y equidad en la sociedad”*, aseguraba. Tras completar una amplia formación médica, se doctoró en Salud Pública por la Universidad de Londres. Además, la vocación previamente descrita se articuló particularmente hacia la acción en su periodo como director en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Buenos Aires, y en el Centro Latinoamericano de Administración Médica, dos de los muchos centros que dirigió con liderazgo y acierto. Más aún, ese espíritu le llevó a impregnar la filosofía subyacente en sus múltiples obras, y en particular en el famoso libro *“Medicina Sanitaria y Administración de la Salud”*, en dos tomos, reeditado cinco veces, que aún sirven de consulta en muchos países ofreciendo inicialmente en lengua española (traducida con posterioridad a múltiples lenguas) una mirada sistemática, actualizada y dinámica de la realidad sanitaria. Desde temas de administración hospitalaria a los más conceptuales de gestión, política de salud, relaciones internacionales o miradas instrumentales como la epidemiología, la estadística o en el enfoque de promoción de la salud y prevención de enfermedades fueron expresados allí por los más importantes expertos en los distintos temas, bajo la convocatoria, coordinación y liderazgo del Dr. Sonis.

El Profesor Abraam Sonis fue, además, un visionario que supo anticipar los avances en el campo de la salud pública. En este sentido, defendió el uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TICs) en el sector. Así, afirmaba que *“Las nuevas tecnologías en el campo de la información en salud no debilitan, sino que fortalecen el rol de las bibliotecas, porque el eje sigue siendo el manejo inteligente de la información”*. Lo anterior explica que también dedicara parte de su vida liderando el Centro Latinoamericano de Información en Ciencias de la Salud de la Organización Panamericana de la Salud (Brasil, 1976-82), dirigiendo la BIREME (Biblioteca Regional de Medicina de la OPS).

Además de los importantes cargos antes mencionados, el Profesor Sonis fue Vicepresidente de la *American Public Health Association* de EE. UU., Asesor de Gabinete para el Ministerio de Salud Pública, Profesor Honorario de la UBA y, en España, Profesor Extraordinario de la Escuela Nacional de Sanidad ubicada en Madrid y Académico de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia.

Desde 1991, continuó siendo un referente respetado y admirado como Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Maimónides y Miembro de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires ocupando desde el año 2000 el sitial 29 *“Nerio Rojas”*, de Salud Pública e Información Médica, asumiendo además la Dirección del Instituto de Investigaciones Epidemiológicas.

El primer contacto con el Prof. Abraam Sonis de los autores de este sencillo homenaje fue a través de la lectura de las primeras ediciones de su gran libro previamente citado (*“Medicina Sanitaria y Administración de la Salud”*), cuando en diferentes momentos iniciábamos nuestra formación en el campo de la Salud Pública, allá por el año 1970 en el caso de Juan Jesús Gestal Otero (JJGO) y por el año 1983 en el caso de José M^a Martín Moreno (JMMM). Se da además la coincidencia de que ambos firmantes tuvieron la fortuna de conocer y tratar personalmente a Abraam Sonis en momentos diferentes a través del Prof. Vicente E. Mazzafero, otro gran amigo y destacado salubrista argentino. Con ellos, y con el Prof. Julio Bello, hemos compartido a lo largo de más de veinte años muchas actividades científicas tanto en España como en Argentina, y más específicamente en Buenos Aires, en las Facultades de Medicina de la Univ. Maimónides, y de la Universidad de Buenos Aires, y en la Academia Nacional de Medicina.

JJGO tuvo el placer de recibir en España al Maestro Sonis en la Facultad de Medicina de Santiago en donde participó como Presidente en el tribunal de la tesis doctoral del Dr. José Luis López Álvarez, médico de atención primaria de Ourense; y de proponerle como Académico de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, y presentarle en el acto de ingreso. En todos los viajes de JJGO a Buenos Aires siempre había un momento reservado para almorzar o cenar juntos, muchas veces acompañado de su familia, o incluso de visitarlos en su *“Country”*. Muchas entrañables imágenes y recuerdos, además de enseñanzas inolvidables, han hecho que surgiera entre ambos una entrañable amistad, de la que fueron partícipes sus respectivas familias (la esposa e hijo del Prof. Sonis, Carmen y Alejandro; y la esposa e hijo de JJGO, Matilde y Juan Antonio).

En el caso de JMMM, la amistad se remonta al paso del Maestro Sonis por la Escuela Nacional de Sanidad en el curso

académico 2004-2005. El Prof. Sonis desde el primer momento mostró características que lo hacían una persona extraordinaria. Destacaremos aquí tres de ellas. La primera, su capacidad de escuchar y compartir ideas con enorme respeto y espíritu constructivo. La segunda, su aproximación a la salud pública y administración sanitaria aplicada a la búsqueda de la equidad. Y la tercera, algo que quedaba patente en su conversación, además de en su mirada y sus gestos: su sentido de compromiso por los demás y contagioso deseo de hacer el bien.

Los firmantes de este texto, y gracias fundamentalmente al Profesor Sonis, tuvieron en común de forma paralela, independiente y en diferentes años ser distinguidos con el nombramiento como Profesores Honorarios de la Universidad Maimónides, y Académicos Correspondientes o de Honor de la Academia Nacional de Medicina (JJGO en el año 1995; y JMMM en 1999).

Abraam Sonis dejó un legado intelectual de gran trascendencia y ha sido un ejemplo de vida por su dedicación al trabajo, honestidad, humildad y sencillez. El Dr. Julio Bello, nuestro buen amigo y también discípulo del Profesor Sonis, afirmó recientemente que “el fallecimiento del Maestro Dr. Abraam Sonis significa una pérdida dolorosa e importante para el campo de la Salud Pública y la Educación Médica, en donde su presencia fueron y son referencias necesarias para la caracterización y solución de las distintas realidades que abordó y sus enseñanzas habitual espacio de creatividad y análisis con propuestas innovadoras. Su partida entristece, no solo a los que fuimos discípulos y amigos, sino que nos hace percibir un vacío, desde su capacidad de diálogo y de encuentro, su aguda visión política de las distintas realidades y su opinión humilde y certera brindada en el encuentro coloquial, o en su tarea docente y de consejo”.

Fue maestro hasta sus últimos días, y consciente de la temporalidad física vital, mostró una admirable serenidad para despedirse en paz y transmitiendo paz, expresando a todos los que le queríamos su agradecimiento y afecto. El Dr. Julio Bello nos hizo llegar a sus amigos españoles la noticia, pero permítasenos reseñar cómo JJGO en la mañana del pasado 17 de Mayo recibía de forma directa la triste noticia en un correo electrónico de Carmen, la esposa de Abraam Sonis, en el que también le informaba que antes de ayer nuestro admirado Maestro se había despedido de ella y de Alejandro diciéndoles *que había sido muy feliz con ellos y que había tenido una muy buena vida... Nos deja* –sigue diciendo Carmen en su correo– *“un gran vacío afectivo, porque lo admirábamos y amábamos mucho. Un gran estudioso de la Salud Pública y gran asesor de organizaciones nacionales e internacionales. Muy premiado por sus aciertos y un gran maestro con discípulos en el mundo entero. Traducido en varios idiomas, incluso el chino mandarín... Te recordaba con frecuencia, te apreciaba y se ponía muy contento con tus visitas a Buenos Aires”*.

Su muerte ha sido una gran pérdida para su familia, los muchos amigos que le queríamos y admirábamos y para el conjunto de la Salud Pública. Pero su memoria siempre vivirá en nosotros y será fuente de inspiración.

Descansa en Paz, maestro y buen amigo Abraam Sonis.

Correspondencia:

J. J. Gestal Otero & J. M. Martín Moreno
Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Santiago de Compostela,
y Universidad de Valencia, España
E-mail respectivos: juan.gestal@usc.es
y jose.maria.martin@uv.es